

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966.

THÈSE

N°

970

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel GALLAIRE

né le 7 mai 1940 à Paray-le-Monial (S. & L)

Interne de la Circonscription de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

PRODUCTION ET PREVENTION

D'ULCÈRES DE CONTRAINTE

CHEZ LE RAT BLANC.

Président : M. LECHAT, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549020_0009

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966.

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Daniel GALLAIRE

né le 7 mai 1940 à Paray-le-Monial (S. & L)

Interne de la Circonscription de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

PRODUCTION ET PREVENTION

D'ULCÈRES DE CONTRAINTE

CHEZ LE RAT BLANC.

Président : M. LECHAT, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

YACUITE DE MEDICINE DE PARIS

10

THÈSE

Année 1888

DOCTORAT EN MÉDECINE

(MÉDECINE INTERNE)

Par

Charles GILLES

né le 7 mai 1848 à Paris (Seine-et-Marne) (S. & L.)

Interne de la Clinique de Paris



Présentée et soutenue publiquement le 22

PRODUCTION ET PRÉSENTATION

DES ŒUVRES DE CONTINUITÉ

CHES LE BAT BLANC

Président : M. LECHE, Professeur

ÉDITIONS A.G.N.M.P. 10 RUE LAFAYETTE PARIS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quènu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
Thérapeutique
Thérapeutique appliquée

MM.
CAUCHOIX (J.)
CONTE (M.)
LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique
Anatomie pathologique
Bactériologie

OLIVIER (G.)
NEZELOF (Ch.)
BARBIER (P.)

Biochimie médicale

DESGREZ (P.)
DREYFUS (J.-Cl.)

Biologie médicale

BOURLIÈRE (F.)

Histologie

COUJARD (R.)

Parasitologie

LARIVIÈRE (M.)

Pathologie expérimentale

LOEPER (J.)
RICHEY (G.)
DEJOURS (P.)
ROUCAYROL (J.-Cl.)
SCHERRER (J.)

Physiologie

KELLERSHOHN (L.)

Physique médicale

GOUGEROT (L.)

Radiologie médicale

TUBIANA (M.)
FISCHGOLD (N.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)

MM.
REDON (H.)
SOULIÉ (P.)

Clinique cardiologique (Broussais)

LENÈGRE (J.)

— — (Boucicaut)

LORTAT-JACOB (J.-L.)

Cliniques chirurgicales

Beaujon

N...

—

Gochin

LEGER (L.)

Hôtel-Dieu

PATEL (J.)

Saint-Antoine

GOSSET (J.)

Salpêtrière

SICARD (A.)

Tenon

OLIVIER (Cl.)

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)

MERLE d'AUBIGNÉ (R.)

(Foch)

PADOVANI (P.)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)

FÈVRE (M.)

Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)

DUBOST (Ch.)

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)

MATHEY (J.)

Clinique dermatologique (Saint-Louis)

DUPERRAT (F.)

Clinique endocrinologique (Pitié)

DECOURT (J.)

Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)

LAMY (M.)

Clinique gynécologique (Broca)

HUGUIER (J.)

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)

DEGOS (R.)

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)

TURPIN (R.)

Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)

MOLLARET (P.)

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)

DELAY (J.)

Clinique des maladies métaboliques (Necker)

HAMBURGER (J.)

Clinique des maladies du sang (Broussais)

BERNARD (J.)

Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)

CASTAIGNE (P.)

Bicêtre

DEPARIS (M.)

Broussais

MILLIEZ (P.)

Cochin

BROUET (G.)

Hôtel-Dieu

BARIÉTY (M.)

Lariboisière

SÈZE (S. de)

Pitié

DREYFUS (G.)

Saint-Antoine

KOURILSKY (R.)

Saint-Antoine

BOUDIN (G.)

Cliniques médicales

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYGOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)
---	---------------

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma femme,

A mes parents,

A mon frère,

A V A N T - P R O P O S .

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de Pharmacologie Chimique de la Faculté de Médecine de Paris, sous la direction de Mademoiselle le Professeur Jeanne LEVY.

J'exprime ma profonde reconnaissance à Mademoiselle le Professeur Jeanne LEVY qui, depuis le 1er avril 1962 a bien voulu m'accepter dans son laboratoire . A compter de cette date elle m'a constamment encouragé, soutenu et a magistralement dirigé ce travail. Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de mon admiration et de mon respect.

Je remercie Madame L. BUCHEL, Maître de Recherches au C.N.R.S., qui depuis plus de quatre ans, a su guider chacun de mes pas avec toujours autant de sollicitude que de bienveillance. Je tiens à lui exprimer ma très vive reconnaissance et mon respectueux attachement.

Je remercie Monsieur le Professeur LECHAT qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de ma thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

En cette occasion, je suis très heureux de pouvoir exprimer mon affection à toute l'équipe du Laboratoire. Je les remercie tous pour l'aide qu'ils m'ont apportée et pour la chaleureuse ambiance qu'ils ont su créer.

INTRODUCTION

L'étiologie des ulcères gastriques préoccupe , depuis plusieurs années, aussi bien les médecins que les physiologistes, les pharmacologistes et les psychologues.

Le facteur psychosomatique de cette affection a souvent été discuté, cependant son rôle déterminant n'a pu être, jusqu'à présent, établi d'une façon précise.

Pour apporter quelques éclaircissements sur ce sujet, des expériences ont été entreprises sur des animaux placés dans des situations variées. En particulier, la répercussion de la position de contrainte au niveau de la muqueuse gastrique a déjà fait l'objet de quelques recherches. La précocité d'apparition des ulcères, leur fréquence sont fonction des conditions dans lesquelles s'exerce la contrainte (BONFILS et col. 1959, 1960).

L'intérêt de la technique de l'ulcère de contrainte chez le Rat blanc, pour l'étude des facteurs responsables ou protecteurs des lésions obtenues, a été souligné par BONFILS et col. (1959, 1960).

Parmi les facteurs entrant en jeu dans la production des ulcères, ROSSI, BONFILS et col. (1956) ont évoqué l'hémoconcentration, les troubles vasculaires, l'insuffisance d'adaptation suivant la conception de SELYE, l'atteinte du système nerveux autonome basée sur le syndrome de REILLY (ces deux processus étant superposables d'après DECOURT (1951)). BRODIE et col. (1962) ont signalé, chez le Rat sous contrainte porteur d'une fistule, une augmentation de la concentration du suc gastrique par amoindrissement du contenu gastrique ; la dose d'atropine qui réduit le nombre d'ulcères diminue la concentration du suc gastrique.

BONFILS et col. (1960) analysent, au cours de la contrainte, le comportement du Rat, les variations de la fréquence des ulcérations en fonction soit de la rigueur de la contrainte, chez des animaux normaux ou vagotomisés, soit de la répétition de la contrainte. Ils n'assimilent pas l'ulcère de contrainte aux lésions observées au cours du syndrome d'adaptation de SEYLE, mais, cependant, à côté de l'intervention du pneumogastrique, ils font intervenir la participation de facteurs "psychologiques".

SAWREY et SAWREY (1964) conditionnent des rats, qui évitent par la fuite le stimulus non conditionnel (stimulus électrique) après un stimulus conditionnel (son ou lumière). Lorsque ces auteurs mettent sous contrainte de tels rats, empêchant leur fuite, ils constatent qu'ils présentent plus d'ulcères que les rats non conditionnés. Ils soulignent l'influence aggravante, même dans une situation de contrainte, du facteur psychologique supplémentaire.

PERES et col. (1965) font subir au Rat des séances réitérées quotidiennes de contrainte. Ils justifient l'intervention du système nerveux végétatif par le ralentissement du transit intestinal, qui s'exagère chez les animaux vagotomisés. En outre, ils observent des troubles du métabolisme glucidique, un hyperfonctionnement des surrénales (augmentation de leur poids) et une hypoprotéinémie, cette dernière perturbation se manifestant précocement.

Dans ce travail, qui ne constitue qu'une première étape dans l'étude des facteurs intervenant dans la production des ulcères chez le Rat blanc sous contrainte, nous nous sommes consacré à l'examen de l'influence exercée par quelques substances sur la fréquence des ulcères.

Dans un premier temps, nous avons fixé les conditions expérimentales dans lesquelles un pourcentage élevé d'ulcères est obtenu avec régularité sous une contrainte de durée relativement courte (deux heures et demie).

Nous avons eu recours à des composés à activités pharmacologiques électives, périphériques ou centrales. Pour chacun d'entre eux, nous avons établi, en fonction soit de données de la littérature, soit d'expériences personnelles, des relations entre ses effets protecteurs ou non vis-à-vis de l'ulcère de contrainte et quelques-unes de ses propriétés pharmacologiques spécifiques chez le Rat.

CHAPITRE I.

TECHNIQUES

Ce chapitre comporte deux parties. Dans la première partie nous décrivons la technique que nous avons mise au point pour l'obtention des ulcères par contrainte chez le Rat et celle que nous avons utilisée pour déterminer l'activité protectrice d'une substance. Dans la deuxième partie, nous décrivons toutes les techniques (techniques annexes) qui nous ont permis d'apprécier certaines activités pharmacologiques caractéristiques des substances expérimentées, propriétés généralement électives, qui se manifestent en même temps que la protection vis-à-vis de l'ulcère de contrainte.

PREMIERE PARTIE

I. PRODUCTION D'ULCERES DE CONTRAINTE CHEZ LE RAT.

=====

A. HISTORIQUE.

La production d'ulcères expérimentaux a permis le développement des études destinées à apporter quelques éclaircissements sur la pathogénie de cette affection ; elle a facilité, d'autre part, la recherche de substances douées de propriétés protectrices, susceptibles d'être utilisées en thérapeutique.

Divers agents et procédés ont été utilisés pour provoquer l'ulcère expérimental.

Parmi les agents chimiques ulcérigènes citons la réserpine, la phénylbutazone, l'acide acétylsalicylique, l'atophan, les corticoïdes, des substances protéiques.

Parmi les procédés mécaniques, certains comportent une action directe sur la sphère gastro-intestinale : production d'ulcères gastriques, chez le Rat, par ligature du pylore (SHAY, 1945), par application d'une pince de Péan sur le duodénum (ANICHKOV et ZAVODSKAYA, 1963) ; d'autres comportent un stress unique ou répété auquel est soumis l'animal : chez le Rat, des lésions au niveau du tube digestif peuvent apparaître à la suite d'agressions diverses telles que froid, choc traumatique, exercice musculaire, section de la moëlle, immobilisation forcée (SELYE 1936, 1937, 1950), électrisation intermittente (SAWREY et WEISZ, 1956 ; DESMAREZ et COMB, 1960).

Le procédé de la contrainte consistant à maintenir l'animal dans des conditions qui suppriment la liberté de ses mouvements a été particulièrement étudié. Divers moyens d'immobilisation ont été employés : grillage souple épousant la forme de l'animal (ROSSI, BONFILS et col., 1956, 1959, 1960), bandes plâtrées (SINES, 1959), maintien de l'animal sur le dos par fixation des pattes (RENAUD, 1959), contention dans une boîte en plexiglas (MERCIER et col., 1964). D'autres agressions ont été associées à la contrainte : maintien des animaux dans une enceinte froide entraînant une hypothermie (BRODIE et VALITSKI, 1963) ; immersion des animaux dans un bain d'eau à 25° (TAKAGI et col., 1964) ; jeûne préalable à la contrainte (BRODIE et HANSON, 1960). Déjà un jeûne prolongé entraîne par lui-même l'apparition d'ulcères gastriques chez le Rat (GRANDJEAN, 1948 ; ROBERT et NEZAMIS, 1958). La contrainte a également été expérimentée sur des rats conditionnés (SAWREY et SAWREY, 1964).

Le procédé de la contrainte a été appliqué à diverses espèces animales, Souris, Rat, Cobaye, Hamster, Lapin, Singe (BRODIE et HANSON, 1960), Chat (MULLER et BRAUN, 1964). La Lapin et le Singe se sont montrés réfractaires à cette technique. Les meilleurs résultats ont été obtenus chez la Souris et le Rat, bien que la fragilité de la muqueuse gastrique de la Souris ait rendu difficile l'appréciation des lésions dans nos expériences préliminaires.

B. EXPERIENCES PERSONNELLES.

Nous avons eu recours à la contrainte du Rat de souche Wistar. Le procédé d'immobilisation utilisé est celui préconisé par ROSSI, BONFILS et col. (1956, 1959, 1960). Des expériences ont été entreprises dans le but de

réduire la durée de la contrainte, soit en la faisant précéder d'un jeûne hydraté, soit en faisant varier la provenance, le sexe et l'âge des rats Wistar.

1) Procédé d'immobilisation.

Après une anesthésie légère à l'éther, juste suffisante pour réduire transitoirement la motilité des rats, ceux-ci sont immobilisés dans une toile métallique souple, dont les mailles ont cinq millimètres de côté. La toile métallique est percée de quatre orifices, correspondant à l'emplacement des pattes du rat, dont les dimensions (deux centimètres sur deux pour les pattes antérieures, deux sur deux et demi pour les pattes postérieures) sont telles que leur contour rigide ne gêne pas la circulation sanguine. Chaque patte est introduite dans l'orifice jusqu'à la racine du membre et attachée sous le grillage avec son homologue contro-latérale à l'aide d'un ruban de sparadrap. La toile métallique est ensuite rabattue sur le dos de l'animal et serrée de façon à lui mouler le corps. Ainsi se trouve réalisé un cylindre dont le diamètre est ajusté à la taille du rat et dont la longueur est fixée pour que la tête soit intégralement recouverte, mais non immobilisée. Des mouvements latéraux de faible amplitude restent possibles ; la queue est mobile et ne repose que par sa base sur le grillage.

Maintenu ainsi dans un corselet métallique chaque rat est suspendu horizontalement à un support, sans que ses pattes touchent le sol ; des groupes de dix ou vingt rats sont fixés sur le même support de façon à ce qu'ils ne se trouvent jamais face à face. Ils sont ensuite placés dans l'"animalerie" à une température ambiante de $22^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Une durée appropriée de contrainte, dans ces conditions, donne lieu très régulièrement à l'apparition d'ulcères gastriques chez la plupart des animaux expérimentés.

2) Examen macroscopique des lésions.

A la fin de la période de contrainte, les animaux sont immédiatement sacrifiés par décapitation ; les estomacs prélevés sont ouverts par une incision le long de la grande courbure et examinés après un léger rinçage à l'eau distillée.

La portion juxta-oesophagienne ou rumen ainsi que le duodénum ne présentent aucune lésion macroscopiquement visible. Toutes les lésions sont électivement observées sur la portion glandulaire de l'estomac, préduodénale, et essentiellement au sommet des plis gastriques longitudinaux qui couvrent les faces antérieure et postérieure de l'estomac ; elles sont souvent disposées symétriquement par rapport à la petite courbure.

Il s'agit généralement d'ulcérations à bords nets, bien découpées, dont le fond est recouvert d'un enduit de sang noirâtre, creusées dans l'épaisseur de la paroi gastrique, sans jamais entraîner de perforation, entourées d'un bourrelet oedémateux, blanchâtre. Leur forme dépend de leur taille : elles sont soit punctiformes arrondies ou ovalaires, de la grosseur d'une tête d'épingle, soit constituées par des fentes pouvant atteindre cinq à dix millimètres de longueur sur deux de largeur.

L'ulcération n'est cependant pas toujours aussi évidente, il peut n'exister dans la paroi qu'un infiltrat hématique noirâtre assimilable à une escarre, dont l'ablation laisse apparaître une ulcération. Cette constatation a déjà été faite par BONFILS et col. (1959). Dans l'expression des résultats nous avons assimilé ce type de lésions à des ulcérations.

Parfois, la muqueuse rouge foncé, comme congestionnée, ne présente pas d'ulcérations.

Ces deux dernières observations laissent supposer l'existence d'un phénomène vasomoteur qui interviendrait dans la genèse des ulcères de contrainte. Mais, comme le font d'ailleurs remarquer BONFILS et col. (1959), BRODIE et col. (1962), rien, en dehors des altérations capillaires observées microscopiquement, ne permet d'affirmer cette pathogénie.

Quant au nombre d'ulcères, il est variable. Il est fonction de la gravité de l'atteinte et va de pair avec l'apparition d'hémorragies du tube digestif. En ce qui concerne ces dernières, elles sont parfois observées en dehors de toute lésion ulcéreuse macroscopiquement visible et coïncident, dans ce cas, avec l'aspect congestif de la muqueuse gastrique.

3) Examen histologique.

L'examen histologique a été effectué par Mademoiselle M. TISSIER, Directeur Technique du Laboratoire National de la Santé Publique, que nous remercions infiniment de son obligeance.

Immédiatement après avoir été prélevés, les estomacs ont été ouverts le long de la grande courbure, étalés et fixés dans une solution de formol. Deux colorations ont été utilisées : hémateïne - éosine et Van Gieson.

L'examen de la préparation histologique permet d'obtenir les observations suivantes .

En dehors des ulcérations, la muqueuse et la sous-muqueuse ont un aspect normal.

Au niveau des ulcères on observe de grandes modifications de structure intéressant particulièrement la sous-muqueuse.

La couche musculaire n'est pas touchée. Au-dessus d'elle la couche conjonctive formée presque exclusivement de fibres collagènes est fortement épaissie. Elle renferme des capillaires dilatés et un infiltrat lymphocytaire très discret. De forme grossièrement triangulaire à base musculaire, elle envoie par son sommet des prolongements qui séparent des rangées de cellules muqueuses et accompagnent des capillaires dilatés remplis de globules rouges. Ces capillaires viennent déboucher dans le fond de l'ulcère. A ce niveau la couche superficielle de la muqueuse est altérée, les cellules ont perdu leur caractère muqueux, elles sont tassées les unes contre les autres et en voie de nécrose. Le fond de l'ulcère est recouvert d'une matière brunâtre qui n'est autre que du sang en voie de digestion.

4) Expression des résultats .

Les expériences ont été effectuées, le plus souvent, sur des groupes de vingt rats. Pour exprimer les résultats obtenus, nous avons fait appel, parallèlement, à deux systèmes de cotation.

Le premier, utilisé par la plupart des auteurs, consiste à noter le pourcentage des rats porteurs d'ulcères.

Le second, tient compte du nombre d'ulcères que présente chaque animal. Ce nombre, s'il dépend de la susceptibilité individuelle des rats, comme le font observer BONFILS et col. (1959), ne semble pas, dans nos expériences, varier proportionnellement à la durée de la contrainte.

Suivant l'exemple de LEVIS et BEERSAERTS (1960), nous avons adopté la cotation suivante (BUCHEL et GALLAIRE, 1963) : 0 : estomac normal ; 1 : un ulcère ; 2 : deux ulcères ; 3 : trois ulcères ; 4 : quatre ulcères ou plus. Pour chaque groupe de rats, nous avons calculé l'indice moyen, l'erreur standard de la moyenne (écart type) et la probabilité. Ce mode d'expression a également été utilisé par MARAZZI-UBERTI et TURBA (1961) dans leur étude sur l'ulcère gastrique provoqué par l'histamine chez le Cobaye.

5) Durée de la contrainte, sans jeûne préalable.

La technique décrite par ROSSI, BONFILS et col. (1956) nécessite, pour la production des ulcères, une immobilisation des rats pendant vingt heures. Une telle durée de contrainte, qui entraîne un certain pourcentage de mortalité (environ 10 %) ,constitue un inconvénient dans l'étude des substances protectrices, notamment dans l'examen de substances à élimination rapide. FONTAN et col. (1959), BONFILS et col. (1960) ont essayé de réduire la durée de la contrainte de vingt heures à sept heures : dans ces conditions, le pourcentage d'animaux atteints d'ulcères baisse de 100 à 58 %.

Nous avons tenté de raccourcir progressivement la durée de la contrainte de sept heures à une heure (BUCHEL et GALLAIRE, 1963) ; nous avons obtenu des résultats (figure 1) assimilables à ceux des auteurs précités. Après une heure de contrainte, nous n'observons pas d'ulcères. Lorsque la durée de la contrainte est augmentée de deux heures et demie à cinq heures, le pourcentage d'animaux porteurs d'ulcères se maintient approximativement à 40 %, il atteint 55 % avec un indice moyen de 1,40 après une contrainte de sept heures.

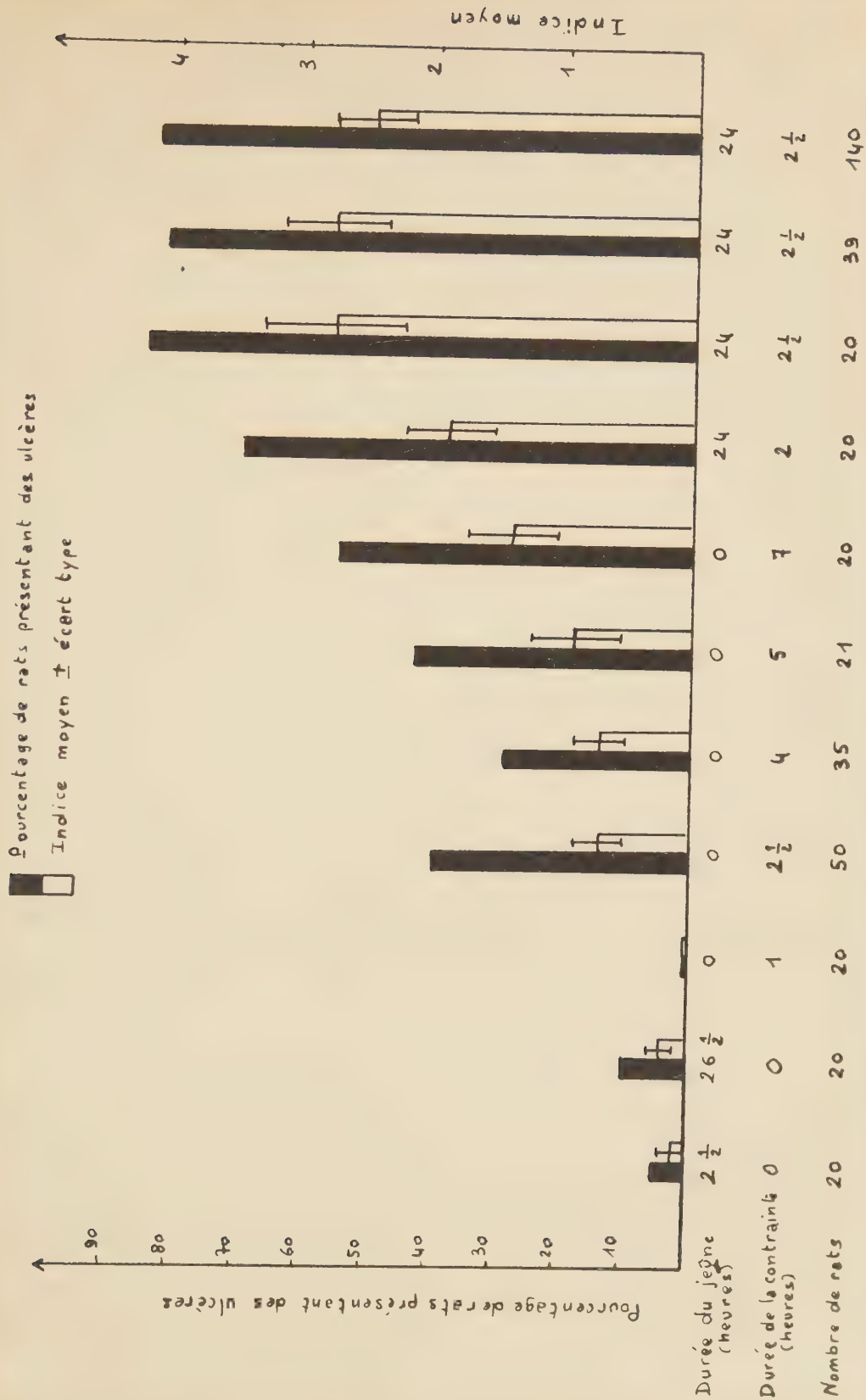


Figure 1 : Influence, sur la production d'ulcères, de la durée de la contrainte, du jeûne hydraté ou de leur association.

6) Durée de la contrainte avec jeûne hydraté préalable.

Pour réduire la durée de la contrainte, HANSON et BRODIE (1960) soumettent les rats à un jeûne préalable de 48 heures ; dans ces conditions, 69 % des animaux sont porteurs d'ulcérations gastriques après une contrainte de quatre heures.

Nous avons recherché les conditions expérimentales permettant de réduire au minimum la durée de la contrainte sur des animaux soumis à un jeûne préalable ne dépassant pas 24 heures ; en effet, pour des jeûnes de durée supérieure à 24 heures, les animaux perdent jusqu'à un cinquième de leur poids initial.

Durant le jeûne pendant lequel les animaux sont privés de nourriture mais non de boisson, les rats demeurent dans l'animalerie par groupes de 10, dans des cages dont le fond est recouvert de copeaux. Ce dernier détail a son importance. Nous avons observé, sans trouver une explication rationnelle de ce fait expérimental, que, chez des animaux maintenus dans des cages garnies de copeaux, le pourcentage de rats porteurs d'ulcères ainsi que l'indice moyen étaient nettement supérieurs à ceux obtenus chez des animaux maintenus dans des cages sans copeaux (figure 2).

Comme il ressort de la figure 1, après un jeûne hydraté de 24 heures, une contrainte d'une durée de deux heures et demie entraîne, régulièrement, sur des groupes de 20, 39 ou 140 rats, la formation d'ulcères chez 82, 83 et 85 % des animaux, l'indice moyen variant de 2,5 à 2,8.

BÜCHNER et col. (1928), GRANDJEAN (1948), ROBERT et NEZAMIS (1958) ayant décrit des ulcères provoqués chez le Rat blanc uniquement soumis au jeûne, nous avons vérifié qu'un jeûne hydraté d'une durée de 26 heures et demie (24 heures de jeûne préalable et deux heures et demie de jeûne durant la contrainte) ne provoque des ulcères que chez un pourcentage d'animaux ne dépassant pas 10 % pour la souche de rats utilisés dans nos expériences (figure 1).

7) Variations des résultats en fonction de l'état individuel des rats.

Dans les conditions expérimentales que nous venons de décrire, c'est-à-dire en utilisant une contrainte de deux heures et demie précédée d'un jeûne hydraté de 24 heures, nous avons fait varier successivement l'âge, le sexe et la provenance des rats. Les résultats sont réunis sur la figure 3.

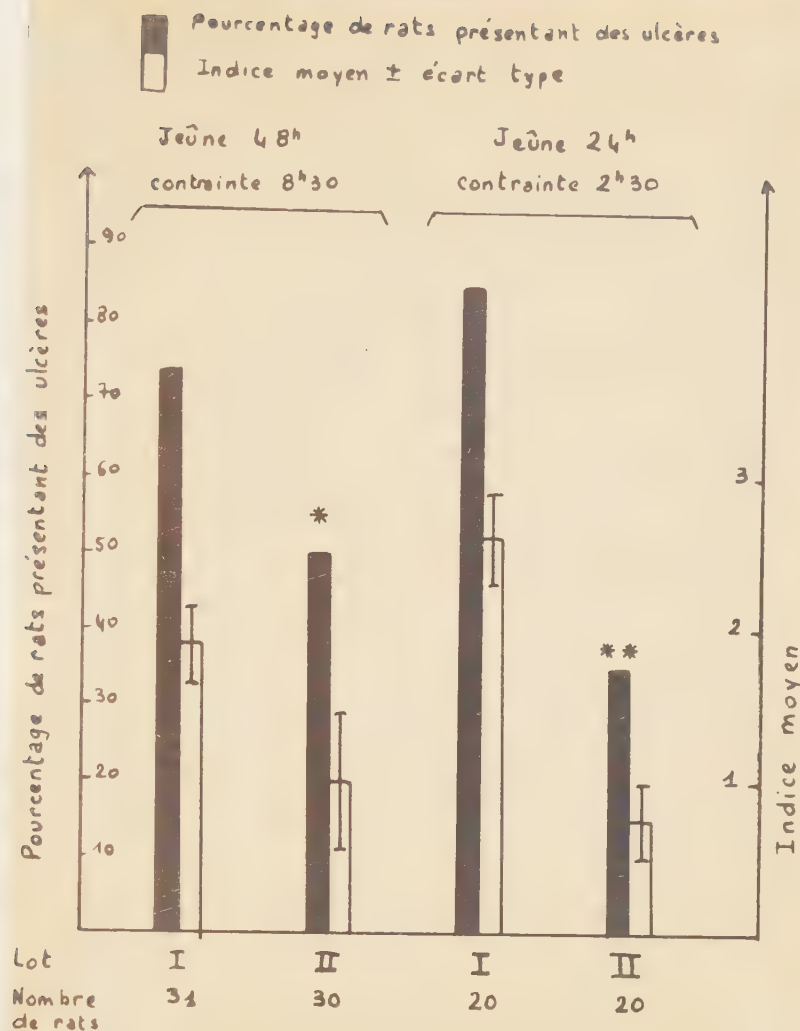


Figure 2 : Influence, sur la production d'ulcères, de la présence de copeaux dans les cages pendant la durée du jeûne.

I : cages contenant des copeaux.
 II : cages sans copeaux.

La signification statistique des résultats du groupe II par rapport à ceux du groupe I est indiquée par des astérisques :

* $0,01 < P < 0,05$: ** $P < 0,01$.

Les expériences ont été effectuées sur deux lots de rats de souche Wistar, lots A et B (*), de deux provenances différentes. Dans chaque groupe nous avons différencié les rats mâles et femelles, âgés soit de 50, soit de 90 jours.

Une différence significative a été observée entre les deux lots, les animaux du lot A étant plus sensibles à l'action ulcérigène de la contrainte que ceux du lot B (figure 3).

Par contre, dans chacun des lots, le sexe et l'âge des animaux ne modifient ni le pourcentage d'estomacs ulcérés, ni l'indice moyen. Signalons que BRODIE et col. (1960) observent chez de jeunes rats un nombre plus élevé d'ulcères que chez des rats adultes, mais d'après ces auteurs le facteur âge intervient très peu, lorsque la durée de la contrainte est inférieure à 24 heures.

8) Conclusion.

A la suite des résultats précédents, nous avons décidé d'expérimenter sur des rats du lot A.

Nous avons utilisé, pour des raisons de commodité technique, des rats âgés de 50 jours, d'un poids variant de 150 à 200 g ; les animaux ont été maintenus à jeun pendant 24 heures dans des cages munies de copeaux et soumis ensuite à la contrainte d'une durée de deux heures et demie. Les expériences de contrainte ont toujours été réalisées aux mêmes heures, entre 13 et 18 heures.

Dans ces conditions, des ulcères gastriques ont été obtenus très régulièrement chez 80 à 85 % des animaux expérimentés.

(*) Lot A : rats provenant du Centre de Sélection des Animaux de Laboratoire de Gif-sur-Yvette ;

lot B : rats élevés dans l'animalerie de notre laboratoire.


 20 rats présentant des ulcères
 Indice moyen $\pm$ écart type

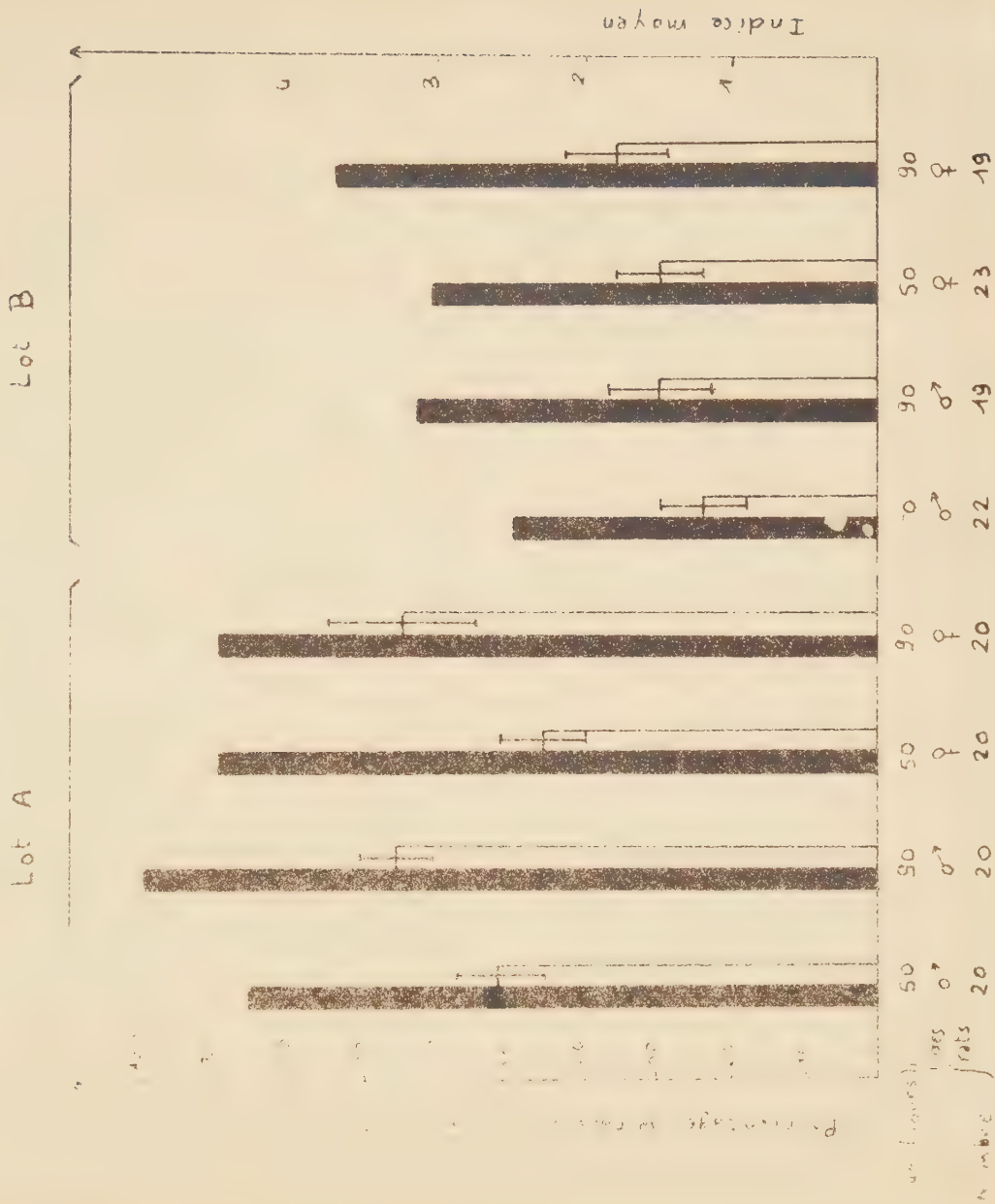


Figure 3 : Influence, sur la production des ulcères, de l'âge, du sexe et de la provenance des rats.

II. PROTECTION VIS-A-VIS DES ULCERES.

=====

Pour déterminer les propriétés préventives vis-à-vis de l'ulcère de contrainte d'une substance, celle-ci est généralement administrée 15 minutes après l'immobilisation des animaux. Parallèlement aux animaux ainsi traités un groupe de rats témoins recevant du sérum physiologique est toujours expérimenté le même jour. Les modifications du pourcentage d'animaux atteints et de l'indice moyen sont calculées par rapport aux animaux témoins et leur signification statistique est déterminée suivant le procédé décrit par FAVERGE (1954).

Dans les expériences effectuées avec les hypnotiques, ceux-ci sont injectés 15 minutes avant la contrainte, ce qui permet d'éviter l'anesthésie à l'éther nécessaire pour immobiliser les animaux.

Une seule administration des substances supposées protectrices est pratiquée en raison de la courte durée de la contrainte.

Les substances examinées sont administrées le plus généralement par la voie intrapéritonéale, exceptionnellement par la voie intraveineuse ou par la voie orale.

Le volume administré varie de 0,25 à 0,50 ml pour 100 g de rat, les solutions étant faites dans l'eau distillée.

DEUXIEME PARTIE

TECHNIQUES ANNEXES.

=====

1. ACTIVITE ULCERIGENE.

Des groupes de 20 rats à jeun depuis 24 heures reçoivent, par injection intrapéritonéale, la substance à examiner. Sept heures après l'administration, le jeûne étant maintenu, les animaux sont sacrifiés par décapitation. Les estomacs aussitôt prélevés sont ouverts par incision le long de la grande courbure ; ils sont examinés après un léger rinçage à l'eau distillée. Le nombre de rats présentant des ulcères dans la portion glandulaire de l'estomac et la sévérité de ces lésions chiffrée par l'indice moyen (voir le chapitre sur la production des ulcères) sont notés.

Nous utilisons comme substance de référence la réserpine qui, utilisée à la dose de 5 mg/kg, provoque dans ces conditions expérimentales des ulcères sévères, chez tous les animaux expérimentés.

2. ACTIVITE MYDRIATIQUE.

Le diamètre de la pupille du Rat, dont la tête est maintenue dans un éclairage constant, est mesuré à l'aide d'une loupe comportant une échelle graduée. Cette mesure est effectuée avant et 15 minutes après l'administration de la substance présumée mydriatique ; elle est répétée toutes les dix minutes, pour les substances actives, afin de déterminer la durée de la mydriase.

3. ACTIVITE SPASMOLYTIQUE IN VIVO.

Elle est déterminée par le ralentissement du transit intestinal chez le Rat, après ingestion d'un repas au charbon, utilisant la technique décrite par MACHT et BARBA-GOSE (1931), nous faisons ingérer, au moyen d'une

sonde stomacale, à des rats maintenus à jeun depuis 24 heures, 1,5 ml d'une suspension de charbon à 10 % dans la gomme arabique à 5 %. Les animaux sont sacrifiés 20 minutes après le repas au charbon et les trajets parcourus par le charbon sont mesurés comparativement à la longueur totale de l'intestin. Ces mesures sont effectuées d'une part sur des rats témoins traités avec du sérum physiologique, d'autre part sur des rats ayant reçu, par voie intrapéritonéale, 30 minutes avant le repas au charbon, les substances présumées spasmolytiques.

Nous employons comme substance de référence le sulfate d'atropine.

4. ACTIVITE SPASMOLYTIQUE IN VITRO.

L'activité spasmolytique est évaluée sur le duodénum isolé de Rat, selon la technique décrite par Jeanne LEVY et SIOU (1954). Le duodénum, dont les mouvements sont enregistrés au moyen d'un myographe, est immergé dans un bain de 40 ml de Tyrode, maintenu à 38°C et oxygéné.

Les spasmogènes employés sont le bromure d'acétyl- β -méthylcholine pour la détermination de l'activité spasmolytique atropinique, et le chlorure de baryum pour la détermination de l'activité spasmolytique papavérinique.

Le degré d'activité des substances présumées spasmolytiques est mesuré par l'action antagoniste qu'elles exercent vis-à-vis de l'un ou l'autre spasmogène, après qu'elles soient restées, pendant une minute, au contact du duodénum.

5. ACTIVITE SYMPATHOLYTIQUE.

Nous expérimentons sur la pression artérielle, enregistrée à l'aide du manomètre de Condon, chez des rats mâles anesthésiés (uréthane 1,2 mg/kg par la voie intrapéritonéale), héparinés et soumis à la respiration artificielle.

Le pouvoir sympatholytique d'une substance est apprécié par l'action antagoniste qu'elle manifeste soit vis-à-vis de l'effet hypertenseur du chlorhydrate d'adrénaline, lorsqu'il s'agit d'une action prépondérante sur les récepteurs α , soit vis-à-vis de l'effet hypotenseur du sulfate d'isoprénaline

(1-(3,4-dihydroxyphényl)-2-isopropylaminoéthanol), lorsqu'il s'agit d'un sympatholytique agissant principalement sur les récepteurs β .

Les sympatholytiques sont administrés par la voie intrapéritonéale, en une minute ; l'adrénaline et l'isoprénaline sont injectées par la voie intraveineuse (veine du pénis), en solution dans du sérum physiologique.

6. ACTIVITE GANGLIOPLEGIQUE.

L'activité ganglioplégique est examinée sur la pression artérielle du Rat. Celle-ci est enregistrée à l'aide du manomètre de Condon, chez des rats mâles anesthésiés à l'uréthane (1,2mg/kg administré par la voie intrapéritonéale), héparinés et soumis à la respiration artificielle.

L'activité ganglioplégique d'une substance est mesurée par l'action antagoniste que cette substance exerce, chez le Rat atropiné, vis-à-vis de l'effet hypertenseur provoqué par un excito-ganglionnaire tel que la phénoxycholine. Dans le cas d'un résultat positif, il est nécessaire de vérifier que la substance en question ne manifeste pas une activité antagoniste analogue vis-à-vis de l'hypertension provoquée par l'adrénaline.

La substance présumée ganglioplégique est administrée par la voie intrapéritonéale, les réactifs pharmacologiques utilisés étant administrés par la voie intraveineuse (veine du pénis), en solution dans du sérum physiologique.

7. MOTILITE.

La motilité du Rat est mesurée à l'aide d'un activographe statique (Physiocontrol). Les animaux sont introduits, un à un, dans une cage en plexi-glas reposant sur trois coussinets pneumatiques ; les mouvements communiqués à la cage par l'animal sont comptabilisés.

Lorsque le Rat est placé dans la cage, il commence par l'explorer et s'agite, puis ses mouvements se réduisent, pour se stabiliser rapidement. Le nombre de mouvements est enregistré pendant les cinq premières minutes et de la cinquième minute à la vingt-cinquième minute. La motilité est exprimée par la moyenne des mesures effectuées sur un groupe de 12 rats. Elle est déterminée d'une part

sur des animaux témoins traités avec du sérum physiologique, d'autre part sur des animaux ayant reçu, avant le test, par la voie intrapéritonéale, la substance à examiner.

8. SOMMEIL EXPERIMENTAL.

L'état de sommeil expérimental, chez le Rat, est défini par la perte des réflexes de posture, après traitement par un hypnotique. Lorsque le sommeil apparaît, l'animal placé en décubitus latéral garde cette position. La durée du sommeil expérimental est déterminée en notant le moment où l'animal ne reste plus couché sur le côté et essaie de se remettre sur ses pattes, en retrouvant le réflexe de redressement.

9. CATALEPSIE.

Les essais effectués avaient pour but d'examiner si certaines doses de neuroleptiques, utilisées dans le traitement préventif des rats soumis à la contrainte, étaient susceptibles d'engendrer un état de catalepsie.

Nous employons un test qui consiste à surélever les pattes postérieures du Rat à l'aide d'un bloc de liège, la partie antérieure du corps reposant sur la table. Nous considérons que l'animal est cataleptique, s'il conserve cette attitude inconfortable pendant deux minutes.

Le test est appliqué 30 minutes après administration, par la voie intrapéritonéale, soit de sérum physiologique (rats témoins), soit de la substance à examiner ; il est répété ensuite toutes les 30 minutes, pendant 150 minutes.

Les animaux utilisés pour ces expériences sont maintenus à jeun pendant 24 heures et soumis à une légère anesthésie à l'éther avant l'administration des substances, pour réaliser les conditions expérimentales de la production des ulcères de contrainte.

10. ANALGESIE.

Nous utilisons la méthode de la plaque chauffante de WOOLFE et Mac DONALD (1948), modifiée par JACOB et BLOZOVSKI (1959), qui expérimentent sur la Souris.

Un récipient métallique cylindrique, porteur d'une tubulure pour la mise en place d'un thermomètre et d'un réfrigérateur à reflux, contient de l'acétone que l'on maintient à ébullition (57,5°C) au moyen d'un réchaud électrique. Nous déposons le Rat sur la paroi supérieure du récipient qui sert de plaque chauffante. A l'aide d'un chronomètre, nous mesurons le temps qui s'écoule entre le moment où le Rat est exposé au stimulus thermo-algésique et la réponse de celui-ci à ce stimulus, réponse qui se traduit soit par le lèchement des pattes antérieures, soit par un bond (temps de réaction). Chez un rat normal, le temps de réaction est, dans ces conditions expérimentales, de 10 à 15 secondes. Après administration d'un analgésique, le temps de réaction est prolongé. Nous considérons l'animal comme analgésié, lorsque pendant 30 secondes il ne répond pas au stimulus. Ce test répété toutes les 15 minutes permet d'apprécier la durée de l'analgésie.

CHAPITRE II.

SUBSTANCES.

=====

Les diverses substances, appartenant à des groupes pharmacologiques distincts, qui ont été utilisées pour déterminer leur action protectrice éventuelle vis-à-vis de l'ulcère de contrainte du Rat, sont classées en deux groupes : substances à action électivement périphérique et substances à action électivement centrale.

A. Substances à action périphérique.

1. Parasympatholytiques.

Nous avons utilisé le sulfate d'atropine ; deux esters-amines tertiaires (sous forme de chlorhydrates), la dihexyvéline ou cyclohexyl-1-cyclohexyl-carboxylate de pipéridinoéthanol (Spasmodex*) et le J.L. 1344 ou phényl-1-cyclohexyl-carboxylate de pipéridinoéthanol ; un ammonium quaternaire, le bromure de benzilonium, ester benzylique du bromure de N-diéthyl-1-1-hydroxy-pyrrolidinium-3 (Portyn*).

2. Sympatholytiques.

Nous avons examiné l'action de deux sympatholytiques, l'un agissant sur les récepteurs α , la dibenamine, N,N' dibenzyl- β -chloréthylamine (sous forme de chlorhydrate en solution à pH 2), l'autre agissant sur les récepteurs β , le propranolol, isopropylamino-1 (α naphtyloxy)-3 propanol-2 (sous forme de chlorhydrate) (Inderal*).

3. Canglioplégique : le pentaméthonium, dibromure de pentaméthylène-bis-(triméthylammonium).

4. Spasmolytique musculotrope : le chlorhydrate de papavérine.

B. Substances à action centrale.

Des psycholeptiques et un analgésique ont été expérimentés.

1. Psycholeptiques.

Les quatorze substances utilisées sont énumérées suivant la classification proposée par DELAY.

Hypnotiques, qui comprennent un aldéhyde, l'hydrate de chloral ; une uréthane, l'éthyluréthane ; quatre barbituriques : butobarbital (Soné-ryl*), tétrabarbital (Butysédal*), pentobarbital ou mébubarbital sodique (Nembutal*), phénobarbital (Gardénal*). Le butobarbital, le tétrabarbital et le phénobarbital sont solubilisés en présence de carbonate de sodium.

Tranquillisants : le carbamate de méthyl-3-pentynol-3, (N-Oblivon*) et le méprobamate, procalmadiol, dicarbamate de méthyl-2-propyl-2-propanediol-1-3 (Equanil*).

Neuroleptiques : la chlorpromazine, chloro 3-(diméthylamino-3'-propyl)-10-phénothiazine, (Largactil*), sous forme de chlorhydrate ; la réserpine sous forme d'alcaloïde cristallisé pur (Serpasil*), en solution dans le solvant de composition suivante : acide citrique, 2,5 mg ; alcool benzylique, 20 mg ; polyéthylèneglycol 300, 100 mg ; eau distillée, q.s.p. 1 ml ; quatre dérivés de la butyrophénone, halopéridol, R. 1625, -4' -fluoro-4 [1-(4-hydroxy-4 (4' -chloro) phényl-pipéridino)] butyrophénone (base) ; tripéridol, R.2498, 4'-fluoro-4-4-hydroxy-4-(3'-trifluorométhyl-phényl)-pipéridine-butyrophénone (chlorhydrate) ; benzpéridol, R. 4584, 1- [1- (4'-fluoro-benzoyl)-propyl) -4-pipéridyl] -2-benziamidazolinone (base) ; spiropéridol, R.5147, 8- [3-(4-fluoro-benzoyl)-propyl] -1-oxo-4-phényl-2, 4, 8-triaza-spiro(4,5) décane (chlorhydrate).

2. Analgésique : le dextromoramide (Palfium*) sous forme de bitartrate.

B. Substances à action centrale.

Des psycholeptiques et un analgésique ont été expérimentés.

1. Psycholeptiques.

Les quatorze substances utilisées sont énumérées suivant la classification proposée par DELAY.

Hypnotiques, qui comprennent un aldéhyde, l'hydrate de chloral ; une uréthane, l'éthyluréthane ; quatre barbituriques : butobarbital (Soné-ryl*), tétrabarbital (Butysédal*), pentobarbital ou mébubarbital sodique (Nembutal*), phénobarbital (Gardénal*). Le butobarbital, le tétrabarbital et le phénobarbital sont solubilisés en présence de carbonate de sodium.

Tranquillisants : le carbamate de méthyl-3-pentynol-3, (N-Oblivon*) et le méprobamate, procalmadiol, dicarbamate de méthyl-2-propyl-2-propanediol-1-3 (Equanil*).

Neuroleptiques : la chlorpromazine, chloro 3-(diméthylamino-3'-propyl)-10-phénothiazine, (Largactil*), sous forme de chlorhydrate ; la résérpine sous forme d'alcaloïde cristallisé pur (Serpasil*), en solution dans le solvant de composition suivante : acide citrique, 2,5 mg ; alcool benzylique, 20 mg ; polyéthylèneglycol 300, 100 mg ; eau distillée, q.s.p. 1 ml ; quatre dérivés de la butyrophénone, halopéridol, R. 1625, -4' -fluoro-4 [1-(4-hydroxy-4 (4' -chloro) phényl-pipéridino)] butyrophénone (base) ; tripéridol, R.2498, 4'-fluoro-4-4-hydroxy-4-(3'-trifluorométhyl-phényl)-pipéridine-butyrophénone (chlorhydrate) ; benzpéridol, R. 4584, 1- [1- (3'-(4-fluoro-benzoyl)-propyl) -4-pipéridyl] -2-benziamidazolinone (base) ; spiropéridol, R.5147, 8- [3-(4-fluoro-benzoyl)-propyl] -1-oxo-4-phényl-2, 4, 8-triaza-spiro(4,5) décane (chlorhydrate).

2. Analgésique : le dextromoramide (Palfium*) sous forme de bitartrate.

CHAPITRE III.

RESULTATS .

=====

Dans la première partie de ce chapitre, nous exposons les résultats des expériences dans lesquelles nous avons examiné l'activité protectrice vis-à-vis de l'ulcère de contrainte d'un certain nombre de substances douées de propriétés pharmacologiques soit périphériques (parasympatholytiques, sympatholytiques, ganglioplégique, spasmolytique musculotrope), soit centrales, (hypnotiques, tranquillisants, neuroleptiques, analgésiques).

Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous relatons les expériences, effectuées in vitro, réalisées pour étudier les répercussions éventuelles du jeûne associé ou non à la contrainte sur la réactivité du duodénum de Rat vis-à-vis d'un parasympathomimétique (acétyl- β -méthyl-choline) et d'un sympathomimétique (adrénaline).

I. PROTECTION VIS-A-VIS DE L'ULCERE DE CONTRAINTE, CHEZ LE RAT.

=====

A. Substances à action périphérique.

1. Parasympatholytiques.

Nous avons utilisé quatre substances, parmi lesquelles trois, sulfate d'atropine, dihexyvéline, J.L. 1344, sont des esters-amines et une, le bromure de benzilonium, un ammonium quaternaire.

Les quatre composés ont été administrés par la voie intrapéritonéale et deux d'entre eux, sulfate d'atropine et dihexyvéline, ont également été expérimentés par la voie gastro-intestinale.

Les résultats sont représentés sur les figures 4 et 5 .

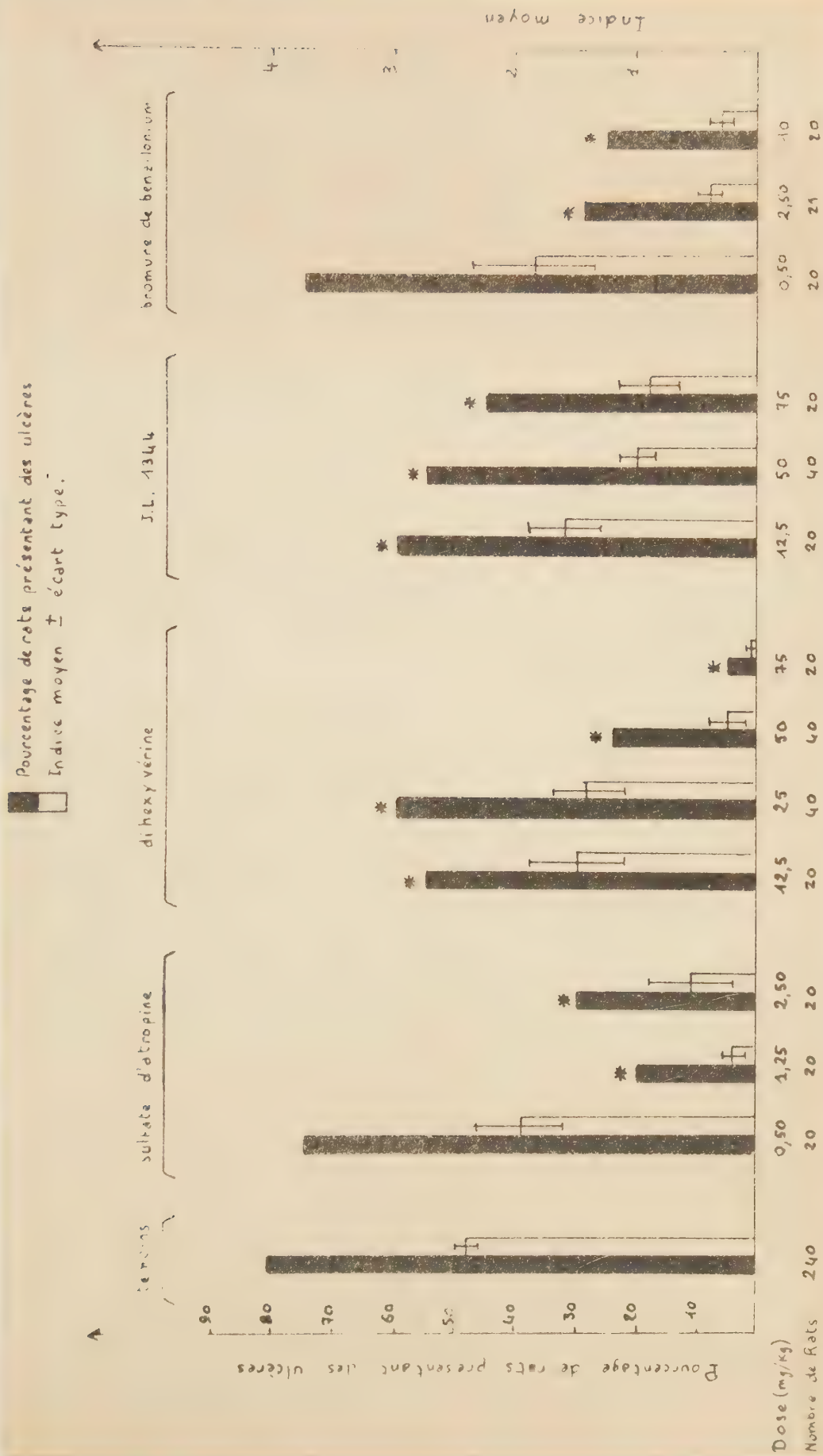


FIGURE 4 : Action, sur l'ulcère de contrainte, de substances parasymphatholytiques administrées par la voie intrapéritonéale.
Les résultats significatifs sont marqués d'un astérisque ($P < 0,01$)

Toutes ces substances manifestent, par la voie intrapéritonéale, à des degrés divers, des effets protecteurs vis-à-vis de l'ulcère de contrainte, l'indice moyen des ulcères varie en fonction de la diminution du pourcentage de rats porteurs d'ulcères. Elles peuvent être classées par ordre d'activité protectrice décroissante comme suit : sulfate d'atropine > bromure de benzi-
lonium > dihexyvéline > J.L. 1344, leurs doses actives étant respectivement 1,25 mg/kg, 2,50 mg/kg, 50 mg/kg et 75 mg/kg (figure 4).

Par la voie gastro-intestinale, le sulfate d'atropine est environ 40 fois plus actif que la dihexyvéline (figure 5).

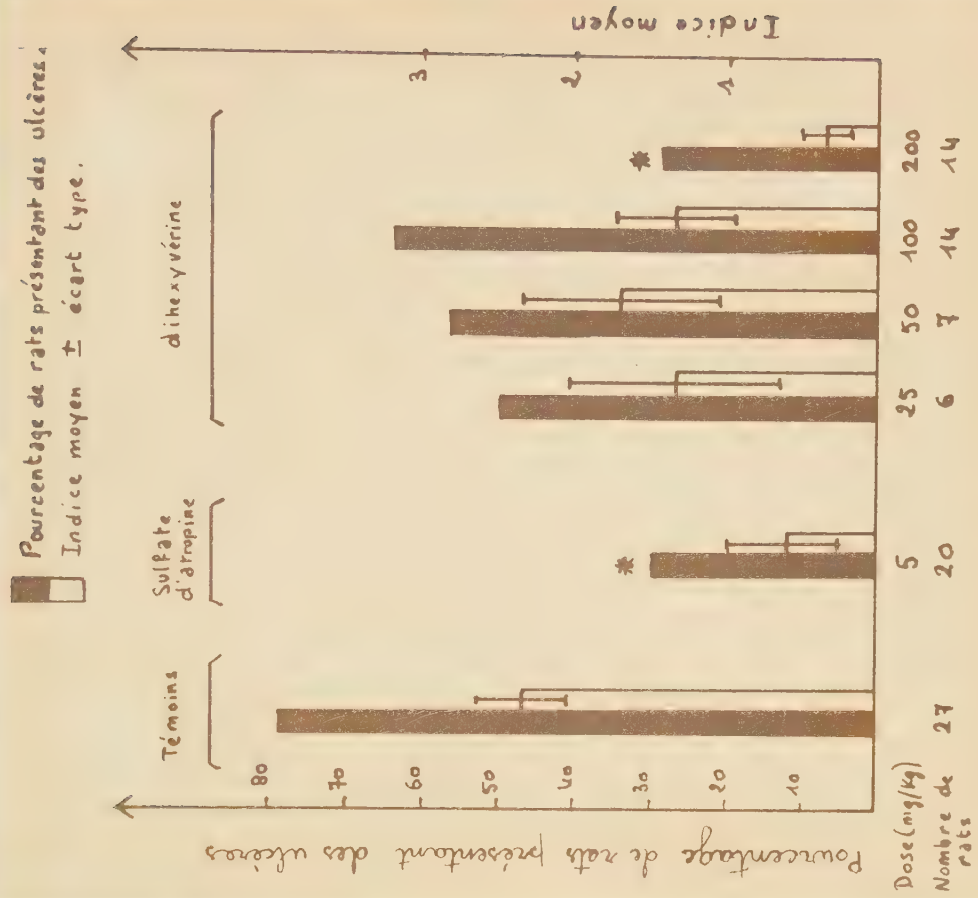
Il nous est apparu intéressant de comparer ces résultats à l'activité anticholinergique de ces substances déterminée sur le duodénum isolé de Rat (tableau I) et à leur action mydriatique obtenue après administration intrapéritonéale ou orale chez le Rat (tableau II).

Tableau I .

Pouvoir spasmolytique atropinique déterminé sur le duodénum isolé de Rat, en utilisant comme spasmogène le bromure d'acétyl-(³ -méthylcholine.

Substances	Pouvoir spasmolytique	
Adiphénine	100 (arbitrairement)	) GUYONNEAU (1962).)
Sulfate d'atropine	12.000	
Dihexyvéline	1.300 ± 222	
J.L. 1344	1.100 ± 100	
Bromure de benzilonium	12.000	BUHEL et Jeanne LEVY (1964).

(Voir Tableau page suivante).



figuro 5 :Action, sur l'ulcère de contrainte, du sulfate d'atropine et de la dihexyvérine, administrés par la voie gastrointestinale.
Les résultats significatifs sont marqués d'un astérisque ($P < 0,01$).

Tableau II.
Action mydriatique chez le Rat.

Substances mg/kg.	Voie d'administration	Pourcentage d'ani- maux présentant la mydriase		Durée moyenne de la mydriase (min.)	
		complète	partielle		
Sulfate d'atropine (0,5)	intrapéritonéale		100	85	
Sulfate d'atropine (1,25)	intrapéritonéale	100		150	
Dihexyvérine (10)	intrapéritonéale	100		150	
Bromure de benzilonium (1,25)	intrapéritonéale	100		120	
Sulfate d'atropine (0,1)	gastro-intestinale		84	75	BUCHÉL et J. LEVY (1964).
Dihexyvérine (4)	gastro-intestinale		50	60	

Le sulfate d'atropine, la dihexyvérine, le bromure de benzilonium sont tous déjà mydriatiques à des doses inférieures à celles qui sont nécessaires pour entraver la production de l'ulcère de contrainte.

D'autre part, la hiérarchie établie à partir de la protection vis-à-vis de l'ulcère de contrainte confirme celle qui résulte des pouvoirs spasmolytiques atropiniques déterminés sur le duodénum isolé de Rat.

2. Sympatholytiques.

Nous avons utilisé deux sympatholytiques, l'un la dibénamine qui bloque principalement les récepteurs α , l'autre, le propranolol qui est reconnu comme étant un inhibiteur des récepteurs β .

Seule la dibénamine, à la dose de 20 mg/kg, administrée par la voie intrapéritonéale, en une minute, exerce un certain degré de protection ($0,01 < P < 0,05$) vis-à-vis de l'ulcère de contrainte (figure 6). Cette dose représente 27 % de la DL_{50} déterminée, en 48 heures, dans les mêmes conditions d'administration.

La dibénamine, lorsqu'elle est injectée rapidement, par la voie intraveineuse, à dose élevée, stimule le système nerveux central et peut même provoquer des convulsions. La relation entre ces effets et un blocage adrén-

■ Pourcentage de rats présentant des ulcères
 □ Indice moyen $\pm$ écart type

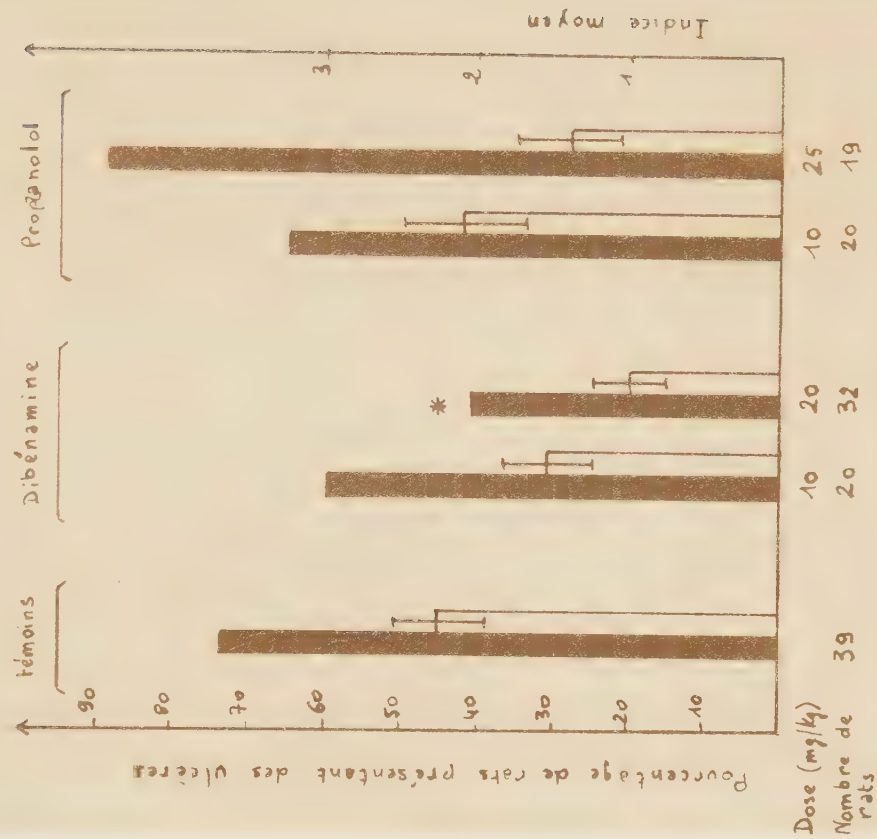


Figure 6 : Action, sur l'ulcère de contrainte, de substances sympatholytiques administrées par la voie intrapéritonéale.
 + résultat significatif ($0,05 > P > 0,01$).

nergique n'a pu être établie. Il n'est cependant pas impossible d'exclure une action centrale de cette substance.

Nous avons vérifié que la dose de 20 mg/kg de dibénamine, administrée en une minute, par la voie intrapéritonéale, à un rat anesthésié et atropiné réduit de 50 % l'action hypertensive de l'adrénaline. Cette action se manifeste 20 à 30 minutes après l'administration du sympatholytique et se prolonge plus de 60 minutes (tracé I). La dose de 10 mg/kg de dibénamine ne modifie pas l'action hypertensive de l'adrénaline.

Quant au propranolol, il ne réduit pas la fréquence des ulcères (fig. 6), même à la dose de 25 mg/kg, représentant 33 % de la DL₅₀ (déterminée par administration intrapéritonéale pratiquée en une minute). Chez le Rat anesthésié, 10 minutes après son administration intrapéritonéale, cette dose de propranolol supprime l'action hypotensive de l'isoprénaline et potentialise l'action hypertensive de l'adrénaline ; déjà la dose de 10 mg/kg de propranolol exerce une action analogue (tracé II).

3. Ganglioplégique.

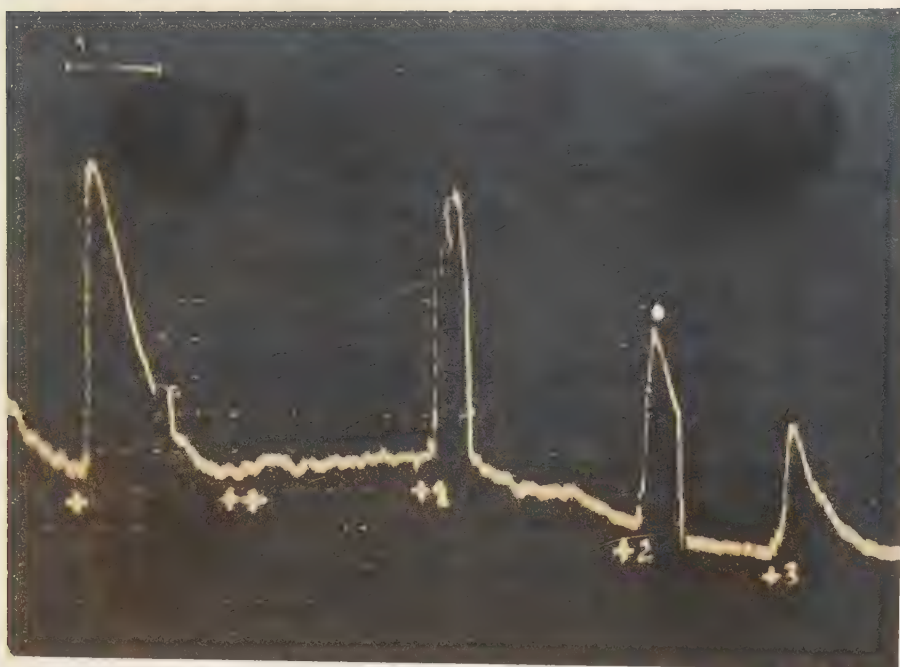
BRODIE et VALITSKI (1963), utilisant un test qui associe le froid et la contrainte, chez le Rat, empêchent, par administration de mécamylamine (Inversine*), l'apparition d'hémorragies digestives, qui ont lieu en l'absence de ce ganglioplégique.

ANICHKOV et ZAVODSKAYA (1963) mettent en évidence l'action protectrice de l'hexaméthonium vis-à-vis des ulcères gastriques d'origine réflexe provoqués par application d'une pince sur le duodénum du Rat.

Aucun ganglioplégique, à notre connaissance, n'a été expérimenté sur l'ulcère de contrainte.

Nous avons examiné, dans nos conditions expérimentales, l'activité du dibromure de pentaméthonium, que nous avons administré par la voie intrapéritonéale, aux doses de 7,5 et 10 mg par kg.

Nous avons vérifié que la dose de 7,5 mg/kg manifeste, chez le Rat, une action ganglioplégique prolongée. Comme le montre le tracé III, cette dose, administrée par la voie intrapéritonéale à un rat anesthésié et atropiné, combat,



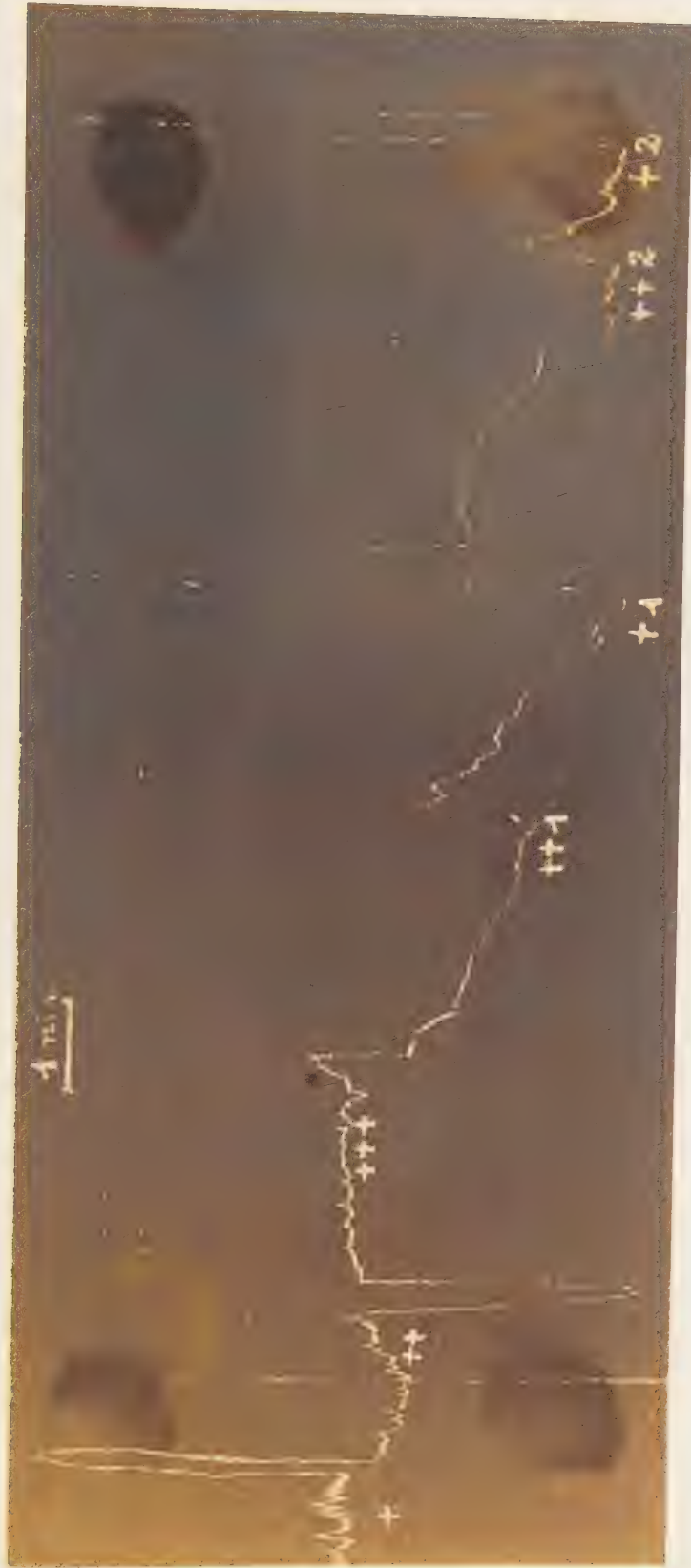
Tracé I : Activité sympatholytique de la dibénamine.

Rat ♂, 245 g. anesthésié à l'uréthane, traité avec 0,5 mg. de sulfate d'atropine par la voie intra-péritonéale.

Pression carotidienne : 7,5 cm. Hg.

Administration des substances suivantes :

- en + 4,1 μ g./kg. de chlorhydrate d'adrénaline (voie intraveineuse) ;
- en ++ 20 mg./kg. de dibénamine (administration en une minute, par la voie intra-péritonéale) ;
- en + 1 4,1 μ g./kg. de chlorhydrate d'adrénaline, 5 minutes après administration de dibénamine ;
- en + 2 4,1 μ g./kg. de chlorhydrate d'adrénaline, 21 minutes après administration de dibénamine ;
- en + 3 4,1 μ g./kg. de chlorhydrate d'adrénaline, 35 minutes après administration de dibénamine.



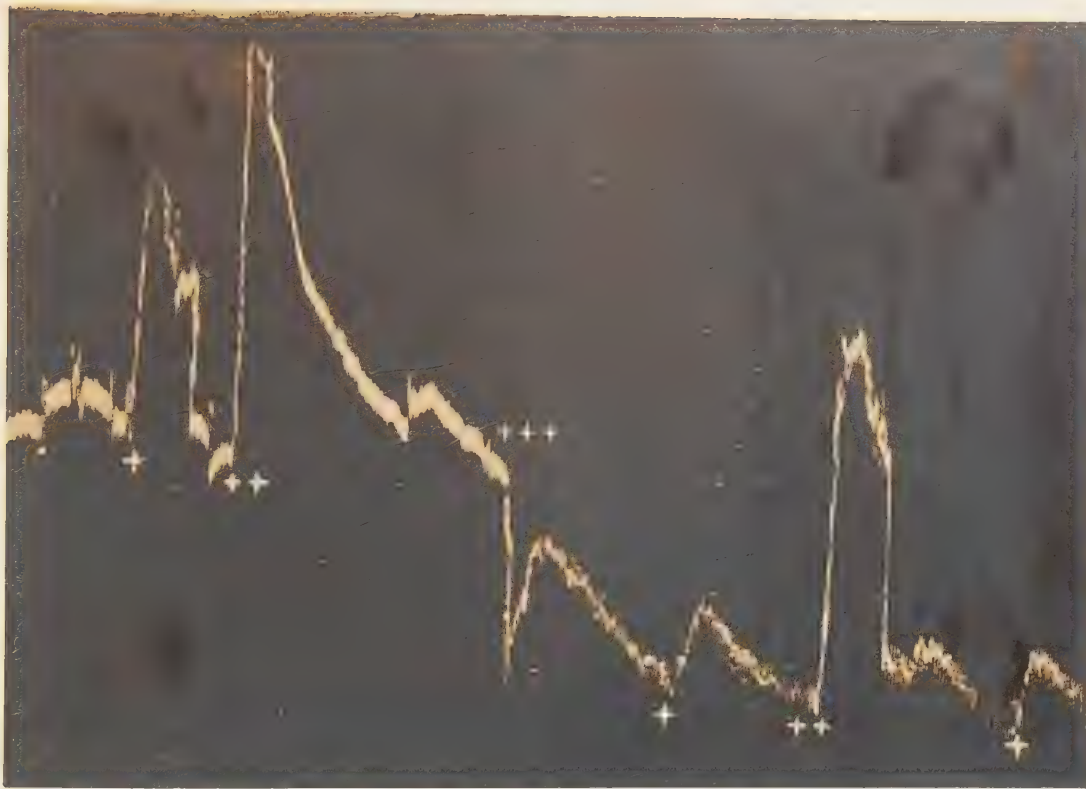
Tracé II : Activité sympatholytique du propranolol.

Rat ♂, 310 g., anesthésié à l'uréthane.

Pression carotidienne : 8 cm. Hg.

Administration des substances suivantes :

en +	3,2 mg./kg.	de chlorhydrate d'adrénaline (voie intraveineuse) ;
en ++	0,8 mg./kg.	de sulfate d'isoprénaline (voie intraveineuse) ;
en +++	10 mg./kg	de propranolol (administré, en une minute, par la voie intrapéritonéale) ;
en + 1	3,2 mg./kg.	de chlorhydrate d'adrénaline, 15 minutes après administration de propranolol ;
en + 2	3,2 mg./kg.	de chlorhydrate d'adrénaline, 37 minutes après administration de propranolol ;
en ++ 1	0,8 mg./kg.	de sulfate d'isoprénaline, 10 minutes après administration de propranolol ;
en ++ 2	0,8 mg./kg.	de sulfate d'isoprénaline, 35 minutes après administration de propranolol.



Tracé III: Activité ganglioplégique du pentaméthonium.

Rat ♂, 260 g. anesthésié à l'uréthane, traité avec 0,5 mg. de sulfate d'atropine par la voie intraveineuse.

Pression carotidienne : 9 cm. Hg.

Administration des substances suivantes :

en + 115 μ g./kg. d'iodure de phénoxycholine (voie intraveineuse) ;
 en ++ 5,7 μ g./kg. de chlorhydrate d'adrénaline (voie intraveineuse) ;
 en +++ 7,5 mg./kg. de dibromure de pentaméthonium (voie intra-péritonéale).

La dernière administration d'iodure de phénoxycholine a été pratiquée 82 minutes après l'administration du dibromure de pentaméthonium.

pendant plus de 82 minutes, l'hypertension artérielle provoquée par l'injection intraveineuse d'iodure de phénoxycholine (115 μ g/kg) excito-ganglionnaire.

A la dose de 7,5 mg/kg, le dibromure de pentaméthonium réduit significativement le pourcentage d'animaux porteurs d'ulcères et l'indice moyen ; l'intensité de cette action protectrice augmente avec la dose de 10 mg/kg (figure 7).

4. Spasmolytique musculotrope.

Nous avons expérimenté avec le chlorhydrate de papavérine aux doses variant de 5 à 30 mg/kg. La dose de 30 mg/kg, qui représente 50 % de la DL₅₀ chez le Rat par la voie intrapéritonéale, ne ralentit pas le transit intestinal chez cet animal (tableau III), dans nos conditions expérimentales.

Tableau III

Action sur le transit intestinal du Rat (*).

Substance administrée	Dose mg/kg.	Longueur moyenne de l'intestin (cm)	Pourcentage de la longueur de l'intestin parcouru par le charbon.
Sérum physiologique (témoins)		62	76
Papavérine (chlorhydrate)	30	57	71

(*) Expériences effectuées sur des groupes de 7 rats.

Aux doses utilisées, la papavérine n'exerce aucune protection vis-à-vis de l'ulcère de contrainte (figure 7).

B. Substances à action centrale.

1. Hypnotiques .

Seul le mébubarbital a déjà été expérimenté par BONFILS et col. (1957), HANSON et BRODIE (1960), SIMLER et SCHWARTZ (1963) qui utilisent

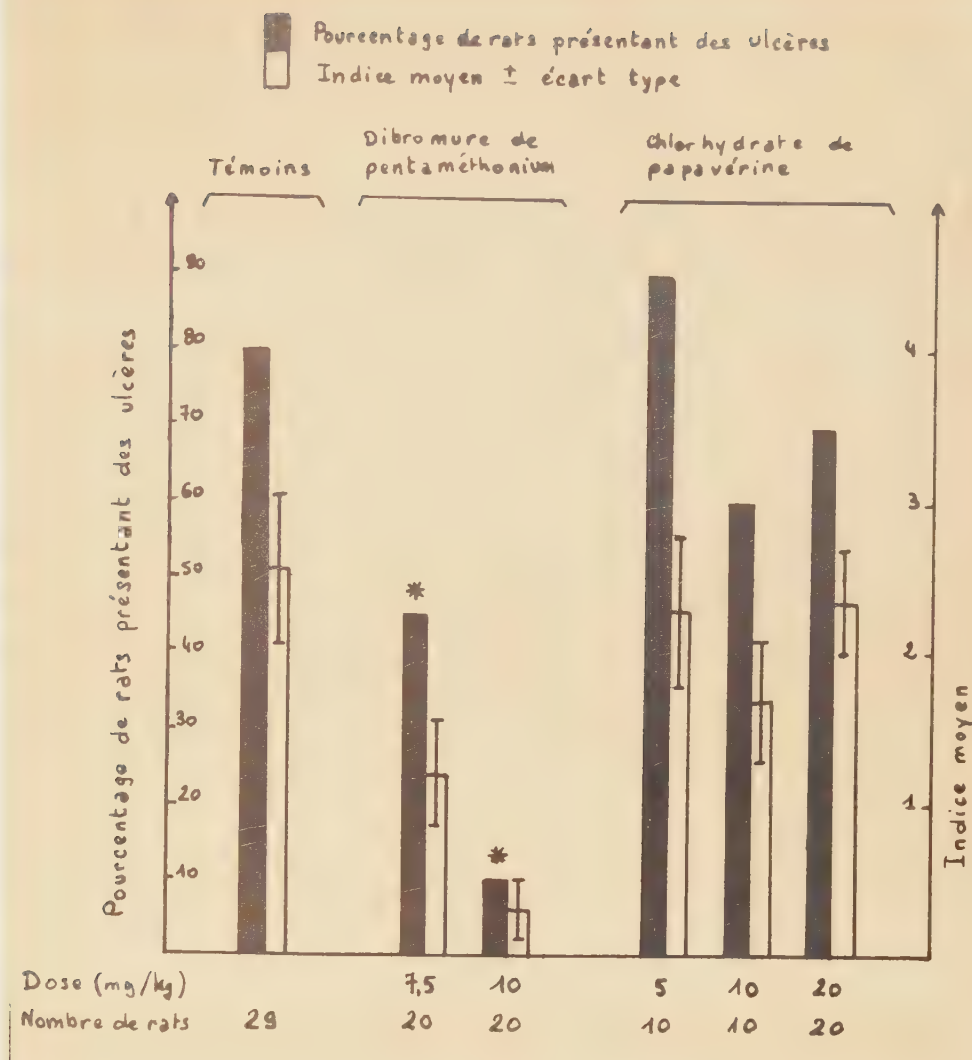


Figure 7 : Action, sur l'ulcère de contrainte, du dibromure de pentaméthonium et du chlorhydrate de papavérine, administrés par voie intrapéritonéale.

Les résultats significatifs sont marqués d'un astérisque ($P < 0,01$).

respectivement une contrainte de 7 et 24 heures. Les premiers auteurs obtiennent une légère réduction du pourcentage des ulcères après administration du barbiturique au début de la contrainte. SIMLER et SCHWARTZ (1963) signalent une protection qui se prolonge plus de 24 heures chez des rats traités, un jour avant la contrainte, avec une dose de nembutal engendrant un sommeil de 5 à 6 heures.

Nous avons expérimenté avec six hypnotiques appartenant à des séries chimiques différentes : l'hydrate de chloral, l'uréthane et quatre barbituriques, butobarbital, mébubarbital, tétrabarbital, phénobarbital. Quelques expériences ont été également effectuées avec les associations hydrate de chloral - butobarbital, uréthane - butobarbital ⁽¹⁾.

Les substances ont été administrées par la voie intrapéritonéale, exceptionnellement par la voie intraveineuse, à diverses doses dont nous avons préalablement déterminé les effets hypnotiques chez le Rat (tableau IV). Nous avons utilisé d'une part des doses inactives ou liminaires efficaces provoquant un sommeil expérimental de 10 à 15 minutes, d'autre part des doses fortes, fractionnées ou non, donnant lieu à une durée de sommeil sensiblement égale ou supérieure à la durée de la contrainte, soit 150 minutes ; avec ces dernières doses un certain pourcentage de mortalité a été observé avec la plupart des hypnotiques (tableau IV).

Aux doses inactives ou liminaires efficaces, seul le phénobarbital manifeste une action protectrice vis-à-vis de l'ulcère de contrainte (figure 8, 1re partie), aussi bien sur le pourcentage d'animaux atteints que sur l'indice moyen.

Lorsque le sommeil expérimental s'étend sur la durée de la contrainte, toutes les substances utilisées, à l'exception de l'uréthane qui constitue un cas particulier, exercent une action protectrice dont l'intensité dépend de la nature de l'hypnotique. Les barbituriques sont tous nettement plus actifs que l'hydrate de chloral ; ils se rangent par ordre d'activité décroissante comme suit : phénobarbital > mébubarbital > tétrabarbital > butobarbital > hydrate

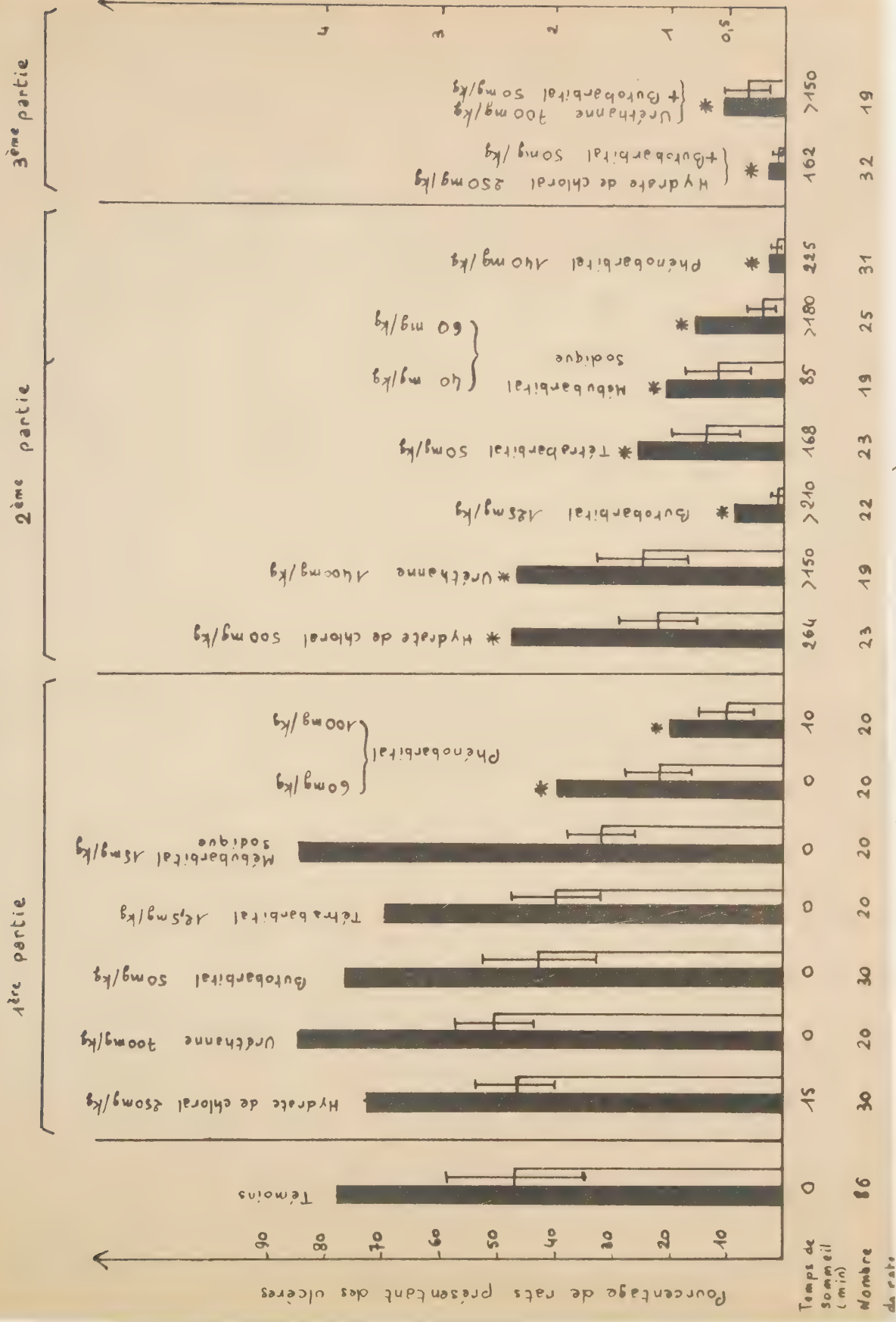
(1) Un travail préliminaire sur la prévention de l'ulcère de contrainte, chez le Rat, par quelques dépresseurs centraux a été publié en 1964 (BUHEL et GALLAIRE).

Tableau IV.

Action hypnotique chez le Rat.

Substances administrées	Doses mg/kg	Action hypnotique : durée du sommeil (min) (M = mortalité)
Hydrate de chloral	250	15
Butobarbital (1)	50	0
Mébubarbital sodique	15	0 (2)
Phénobarbital (1)	60	0 (2)
Phénobarbital (1)	100	10
Tétrabarbital (1)	12,5	0
Uréthanne	700	0
Hydrate de chloral	500 (3)	264 (M = 12 %)
Butobarbital (1)	125 (4)	> 210 (M = 15 %)
Mébubarbital sodique	40	85 (M = 5 %)
Mébubarbital sodique	60	> 180 (6) (M = 20 %)
Phénobarbital (1)	140 (5)	225
Tétrabarbital (1)	50	168 (M = 12 %)
Uréthanne	1400	> 150
Association hydrate de chloral + butobarbital	250 + 50	162 (M = 16 %)
Association uréthanne + butobarbital	700 + 50	> 150
(1) Solubilisation en présence de carbonate de sodium. (2) Etat d'ivresse. (3) Dose globale, administrée en trois fractions. (4) Dose globale, administrée en deux fractions. (5) Administration par la voie intraveineuse. (6) Anesthé- sie.		

Pourcentage de rats présentant des ulcères
 Indice moyen $\pm$ écart type



(Voir légendes page suivante)

Figure 8 : Action, sur l'ulcère de contrainte, de substances hypnotiques :

1e partie : à des doses non hypnotiques ou liminaires efficaces :

2e partie : à des doses provoquant un sommeil de durée égale ou supérieure à
la durée de la contrainte :

3e partie : en association ;

Les résultats significatifs sont marqués d'un astérisque ($P < 0,01$).

de chloral (figure 8, 2e partie). Alors que les barbituriques diminuent le pourcentage d'animaux atteints d'ulcères ainsi que l'indice moyen, le même parallélisme n'est pas obtenu avec l'hydrate de chloral. Avec cette dernière substance, le seul résultat significatif concerne la protection du nombre d'animaux. D'ailleurs, ces résultats peuvent être rapprochés de ceux obtenus par ANICHKOV et ZAVODSKAYA (1963) : vis-à-vis de l'ulcère gastrique d'origine réflexe, provoqué chez le Rat, par application d'une pince sur le duodénum, le phénobarbital exerce une action préventive, tandis que l'hydrate de chloral est sans effet.

L'association de doses par elles-mêmes inactives d'hydrate de chloral et de butobarbital (figure 8, 3e partie), qui donnent lieu, par un phénomène de potentialisation, à une durée de sommeil persistant pendant la période de la contrainte, manifeste également une action protectrice importante (pourcentage d'animaux protégés et indice moyen).

Le cas de l'uréthane doit être distingué de celui des autres hypnotiques. En effet, l'uréthane est ulcérigène à la dose de 1400 mg/kg : il provoque des ulcères chez 42 % d'animaux témoins non soumis à la contrainte ; à la dose de 700 mg/kg, que nous avons utilisée dans une association, il n'est pas ulcérigène.

Chez le Rat soumis à la contrainte, l'uréthane à la dose de 1400 mg/kg réduit le nombre d'animaux porteurs d'ulcères à 48 % (figure 8, 2e partie), sans que la diminution de l'indice moyen soit significative ; ce pourcentage est comparable à celui obtenu avec la même dose d'uréthane chez des rats témoins non soumis à la contrainte. D'autre part, l'association de 700 mg/kg d'uréthane, dose non ulcérigène, au butobarbital, abaisse à 11 % le nombre d'animaux présentant des ulcères, avec un indice moyen de 0,3 (figure 8, 3e partie).

2. Tranquillisants.

HANSON et BRODIE (1960) obtiennent avec la bémactylzine, à la dose de 24 mg/kg, une protection importante, chez des rats soumis à une contrainte de quatre heures, précédée d'un jeûne de 48 heures.

D'après HAOT et col. (1964), le chlórdiazépoxyde, à la dose de 50 mg/kg, réduit de 50 % la proportion des ulcères provoqués par une contrainte de 5 à 6 heures.

Dans les expériences que nous avons effectuées avec le méprobamate (procalmadiol) et le carbamate de méthylpentynol, seul le méprobamate, à la dose de 250 mg/kg, donne lieu à un certain degré de protection (figure 9). Le carbamate de méthylpentynol, même à la dose de 250 mg/kg, qui induit un état voisin du sommeil pendant toute la durée de la contrainte, n'exerce aucune action protectrice significative (figure 9).

3. Neuroleptiques.

Parmi les neuroleptiques utilisés en clinique, seuls la réserpine et les médicaments du groupe des phénothiazines ont été expérimentés sur l'ulcère de contrainte du Rat.

La réserpine, douée de propriétés ulcérogènes par elle-même (LA BARRE et DESMAREZ, 1957 ; LAMBERT, 1962 ; ZAVODSKAYA et KHODZHAË, 1964) n'exerce aucune action protectrice vis-à-vis de l'ulcère de contrainte ; elle peut, au contraire, augmenter la fréquence des ulcères (BONFILS et col., 1960 ; DJAHANGUIRI et col., 1965).

La chlorpromazine a été expérimentée avec des doses variant de 5 à 20 mg/kg par FONTAN et col. (1959), HANSON et BRODIE (1960), BONFILS et col. (1963), BUCHEL et GALLAIRE (1963 et 1965). Les auteurs sont unanimes pour affirmer son action protectrice chez des rats soumis à une contrainte d'une durée variant de deux heures et demie à 24 heures.

Chez le Rat, la dose cataleptique de chlorpromazine par voie intrapéritonéale varie, selon le test utilisé, de 3,3 mg/kg (BOISSIER, 1960) à 16 mg/kg (BOISSIER et SIMON, 1963) ; par la voie sous-cutanée, les doses cataleptiques varient de 7,5 mg/kg (JANSSEN et col., 1965) à 50 mg/kg (COURVOISIER et col., 1957). D'après ces résultats, les doses de chlorpromazine, qui, dans nos expériences, se sont montrées protectrices vis-à-vis des ulcères de contrainte, peuvent être considérées comme cataleptigènes.

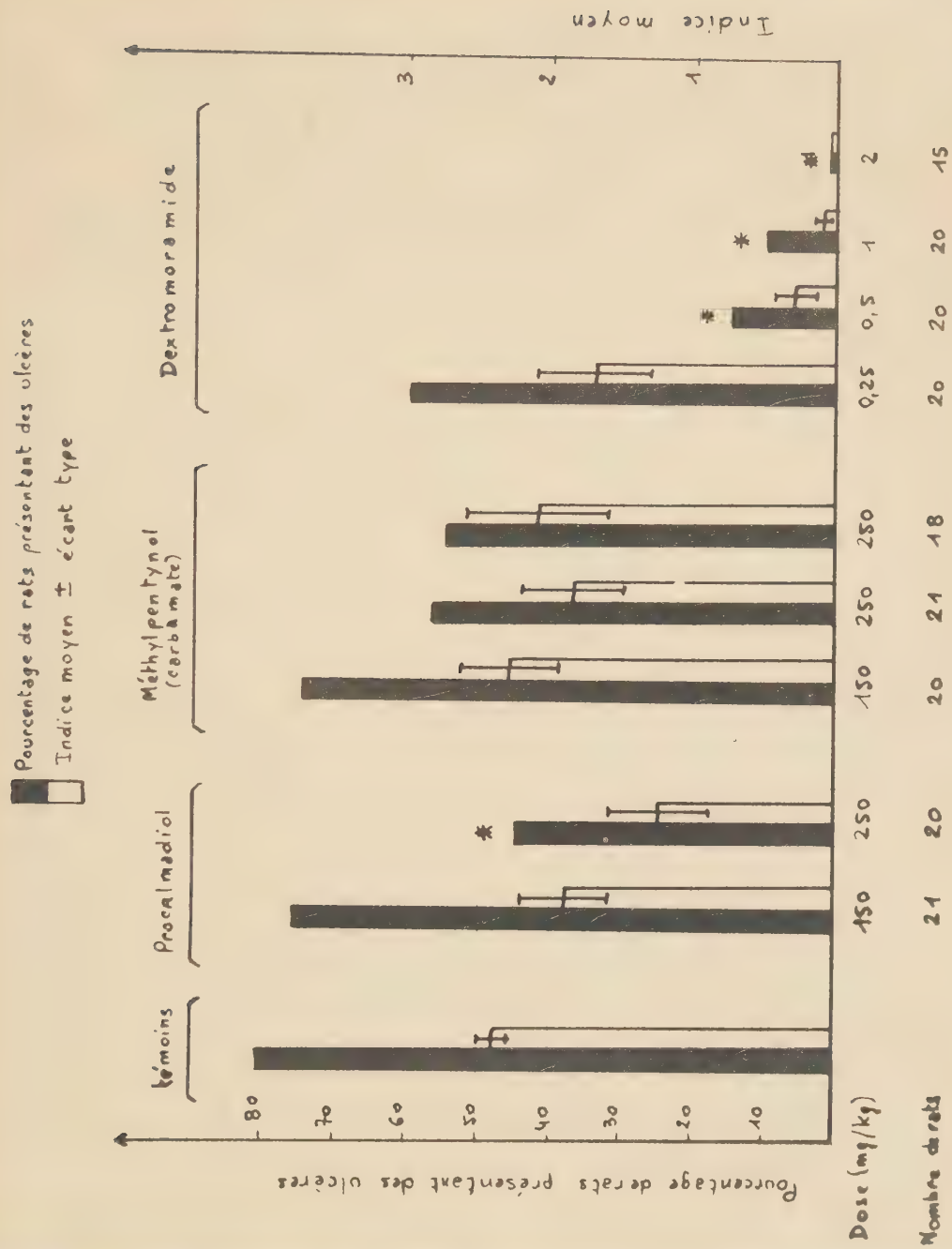


Figure 9 : Action, sur l'ulcère de contrainte, de deux tranquillisants et d'un analgésique.

Les résultats significatifs sont marqués d'un astérisque ($P < 0,01$).

D'autre part, les doses de 2 et 5 mg/kg de chlorpromazine, administrées par la voie intrapéritonéale chez le Rat, manifestent des effets sédatifs, puisqu'elles potentialisent les durées du sommeil expérimental provoqué respectivement par l'hydrate de chloral et l'hexobarbital (BUCHÉL et STURTZ-MOURY, 1957).

Quant aux autres dérivés de la phénothiazine, la thioridazine (BONFILS et col., 1963), la méthopromazine (FONTAN et col., 1959), la thiopropérazine (BONFILS et col., 1963 ; BEL et col., 1963) diminuent la fréquence des ulcères chez des rats soumis à une contrainte de sept heures. Lorsque les animaux subissent une contrainte de 24 heures, la thiopropérazine est sans effet, même si son administration est répétée au cours de la contrainte. La lévomépromazine et l'acépromazine (FONTAN et col., 1959) n'exercent aucune action préventive et semblent même augmenter la fréquence des ulcères.

Nous avons principalement examiné quatre dérivés de la butyrophénone, synthétisés et étudiés par JANSSEN et ses collaborateurs (1959, 1961, 1965), halopéridol, tripéridol, benzpéridol et spiropéridol, dont l'activité vis-à-vis de l'ulcère de contrainte n'a pas été déterminé jusqu'à présent. Nous les avons expérimentés comparativement à la réserpine et à la chlorpromazine, dans les conditions habituelles décrites ci-dessus ⁽¹⁾. Les doses utilisées ont varié de 0,1 à 10 mg/kg.

Ces substances sont douées de propriétés cataleptiques (JANSSEN et col., 1965). C'est ainsi que nous avons vérifié qu'à la dose de 0,1 mg/kg le benzpéridol, administré par la voie intrapéritonéale, provoque une légère catalepsie, se manifestant une heure après l'injection, et qu'à la dose de 1 mg/kg toutes ces substances engendrent des états cataleptiques qui s'établissent entre 30 et 60 minutes et s'exagèrent de la première à la deuxième heure.

D'autre part, nous avons déterminé l'influence de faibles doses, 0,1 et 0,2 mg/kg, des différents dérivés de la butyrophénone sur la motilité du Rat (tableau V). Les mesures ont été effectuées soit 30 minutes, soit 105 minutes après l'administration des substances, intervalles correspondant au début de la contrainte et à la dernière demi-heure de celle-ci. Les ani-

(1) Travail préliminaire publié en 1965 (BUCHÉL et GALLAIRE).

maux sont maintenus à jeun depuis 24 heures et soumis à une légère anesthésie à l'éther 15 minutes avant l'administration, afin de reproduire exactement les conditions expérimentales utilisées dans la production des ulcères de contrainte.

Tableau V .

Action sur la motilité du Rat (*).

Substance administrée	Dose mg/kg	Nombre de mouvements enregistrés $\pm$ erreur standard de la moyenne			
		pendant les cinq premières minutes		de la cinquième à la 25 ^e minute	
			Probabilité par rapport aux témoins		Probabilité par rapport aux témoins
1. Administration des substances 30 minutes avant le test.					
Témoins		544 $\pm$ 106		386 $\pm$ 86	
Halopéridol	0,2	80 $\pm$ 24	< 0,01	154 $\pm$ 44	< 0,05 > 0,01
Tripéridol	0,1	339 $\pm$ 79	> 0,10	135 $\pm$ 32	< 0,05 > 0,01
Spiropéridol	0,2	214 $\pm$ 79	< 0,05 > 0,01	113 $\pm$ 63	< 0,05 > 0,01
Benzpéridol	0,1	275 $\pm$ 71	< 0,05	216 $\pm$ 24	> 0,05
2. Administration des substances 105 minutes avant le test.					
Témoins		345 $\pm$ 95		491 $\pm$ 137	
Halopéridol	0,2	226 $\pm$ 46	> 0,10	183 $\pm$ 58	< 0,05
Tripéridol	0,2	202 $\pm$ 59	> 0,10	349 $\pm$ 147	= 0,50
Spiropéridol	0,2	204 $\pm$ 78	> 0,10	165 $\pm$ 46	< 0,05 > 0,01
Benzpéridol	0,1	376 $\pm$ 111	> 0,50	477 $\pm$ 189	> 0,50

(*) Les neuroleptiques sont administrés par la voie intrapéritonéale, à des groupes de 12 Rats mâles.

Avant d'examiner l'activité protectrice des dérivés de la butyro-phénone sur l'ulcère de contrainte, nous avons recherché si ces substances étaient douées de propriétés ulcérigènes par elles-mêmes (figure 10). Aux

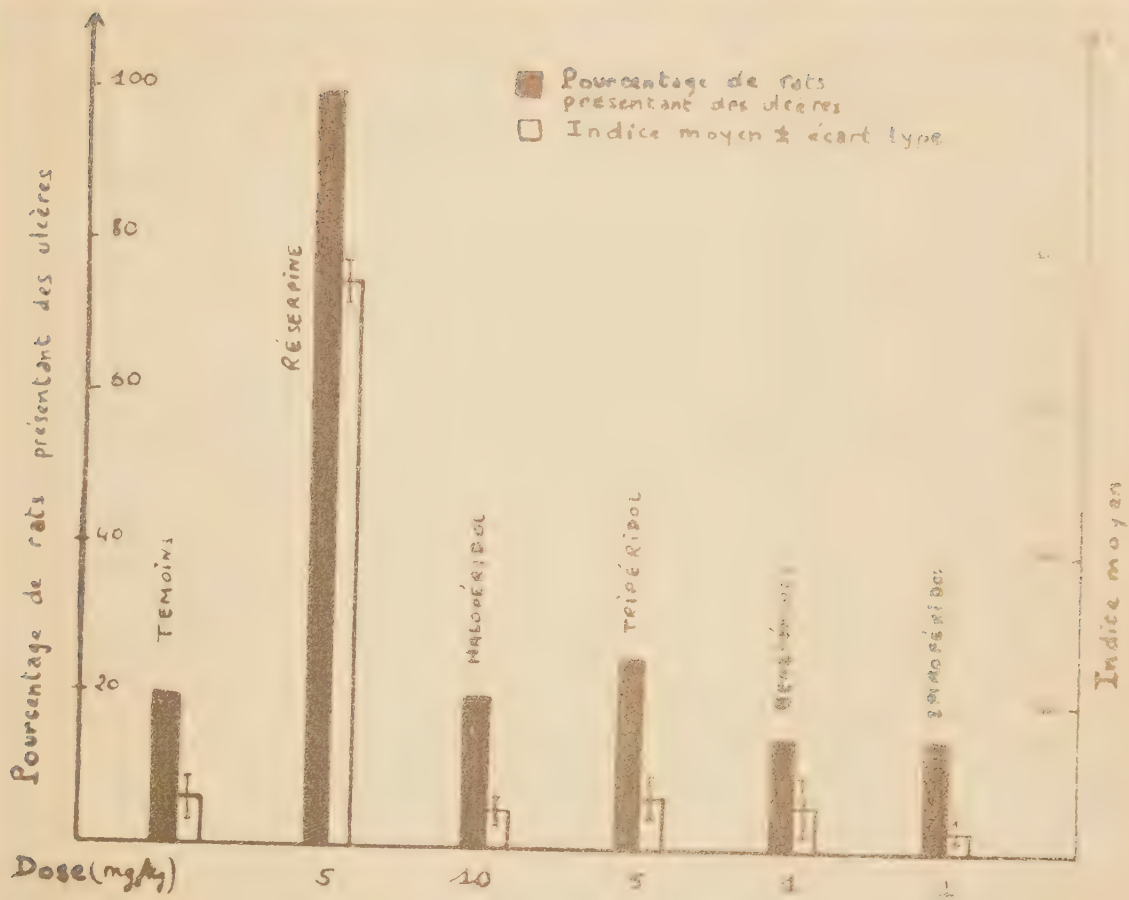


Figure 10 : Action ulcérigène des neuroleptiques administrés par la voie intrapéritonéale.

doses les plus fortes utilisées vis-à-vis de l'ulcère de contrainte, aucun de ces dérivés ne manifeste une action ulcérigène ; par contre, nous avons retrouvé la forte activité ulcérigène de la réserpine à la dose de 5 mg/kg (figure 10).

En ce qui concerne l'action préventive vis-à-vis de l'ulcère de contrainte, nous avons réuni sur la figure 11 les résultats (pourcentage d'animaux porteurs d'ulcères et indice moyen) obtenus avec les six neuroleptiques utilisés.

L'halopéridol, aux doses variant de 0,2 à 5 mg/kg, ne réduit ni la fréquence, ni la sévérité des ulcères ; à la dose de 10 mg/kg, fortement cataleptique, on observe une légère diminution (60 % au lieu de 81 %), peu significative ($0,01 < P < 0,05$) du pourcentage d'estomacs ulcérés, sans que l'indice moyen soit modifié. Une action analogue est observée avec le tripéridol à la dose de 0,2 mg/kg, alors que l'administration de 1 à 5 mg/kg ne produit aucune action préventive. Le benzpéridol à la dose de 0,1 mg/kg, déjà cataleptigène, ne modifie pas significativement la fréquence des ulcères ; cependant, il diminue l'indice moyen. La dose de 1 mg/kg est sans effet. Le spiropéridol à la dose de 0,2 mg/kg réduit faiblement (55 % au lieu de 81 %), mais significativement, le pourcentage des animaux porteurs d'ulcères ; aucune action protectrice n'est obtenue, lorsque la dose s'élève à 1 mg/kg.

Aucun des quatre dérivés de la butyrophénone n'exerce une action protectrice régulière et importante, quelles que soient les doses utilisées : doses faibles qui dépriment légèrement la motilité des animaux surtout au début de la contrainte (tableau V), doses fortes qui engendrent un état cataleptique (tableau V).

Nous confirmons, dans les mêmes conditions expérimentales, d'une part l'action protectrice de la chlorpromazine, dont l'intensité est fonction de la dose utilisée, d'autre part l'action aggravante de la réserpine, vis-à-vis de l'ulcère de contrainte.

4. Analgésique.

SIMLER et col. (1962) ont mis en évidence l'action inhibitrice de la morphine vis-à-vis de la fréquence des ulcères, chez le Rat soumis à une contrainte de 24 heures.

Pourcentage de rats présentant des ulcères

Indice moyen $\pm$ écart type

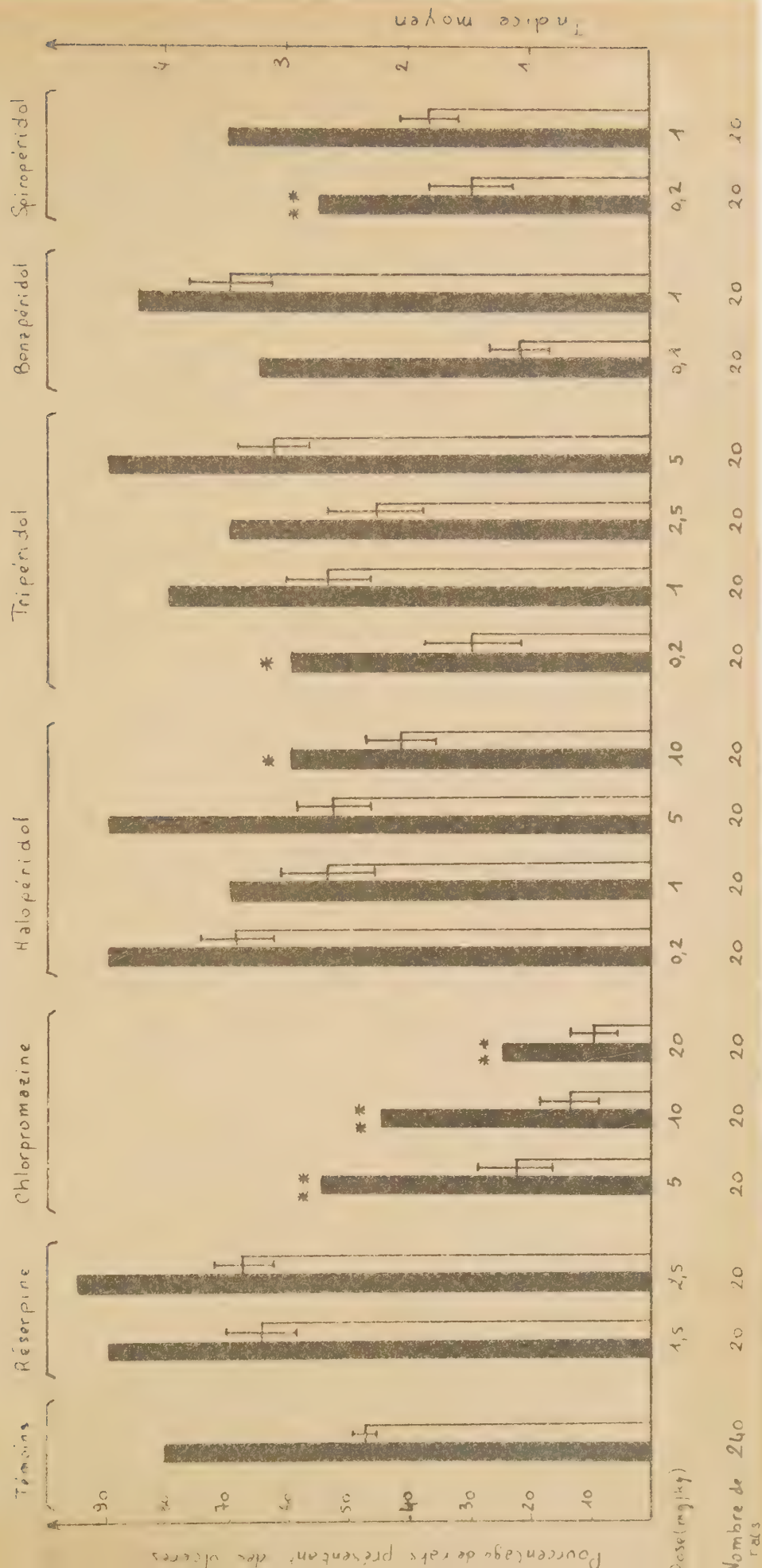


Figure 11 : Action des neuroleptiques sur l'ulcère de contrainte.

La signification statistique, par rapport au groupe de contrôle, est indiquée par des astérisques : * $0,01 < P < 0,05$.
 ** $P < 0,01$.

Nous avons effectué des expériences avec le dextromoramide synthétisé et étudié par JANSSEN et JAGENEAU (1957). Nous avons utilisé des doses variant de 0,25 à 2 mg/kg (calculées en base) ; pour certaines d'entre elles, administrées par la voie intrapéritonéale, nous avons contrôlé préalablement le degré de l'action analgésique et déterminé les activités cataleptique, mydriatique et spasmolytique papavérinique.

Sur le test de la plaque chauffante, nous n'avons obtenu l'analgésie qu'à la dose de 1 mg/kg, qui se prolonge en moyenne 60 minutes chez 70 % d'animaux. A la même dose, 30 % des rats présentent déjà une légère rigidité, alors que la dose de 2 mg/kg détermine un état cataleptique, qui se prolonge plus de 150 minutes, phénomène déjà décrit par CHARPENTIER (1964) et étudié par BOISSIER et col. (1965).

D'autre part, à la dose de 1 mg/kg, le dextromoramide engendre de la mydriase d'une durée de 45 minutes.

A la dose de 0,5 mg/kg, que nous n'avons reconnu ni analgésique, ni mydriatique, le dextromoramide ralentit cependant le transit intestinal (tableau VI), l'importance de son action étant égale à celle provoquée par 1,03 mg/kg d'atropine base. Ces résultats sont comparables à ceux que JANSSEN et JAGENEAU (1957) ont constaté chez la Souris dans l'étude du transit intestinal : l'activité du dextromoramide est supérieure à celle du sulfate d'atropine, les doses efficaces étant respectivement de 3,72 et 16,5 mg/kg.

Le retard du transit intestinal est probablement en relation avec les propriétés anticholinergiques du dextromoramide (1). Or, CHARPENTIER (1964) émet l'hypothèse que, si l'on admet qu'il existe deux systèmes d'intégration des réactions à la douleur, l'un adrénergique, l'autre cholinergique, on peut supposer que l'action du dextromoramide se fait essentiellement sur le second.

Il nous a paru intéressant de déterminer, in vitro, l'activité atropinique et papavérinique du dextromoramide. Sur le duodénum isolé de Rat,

(1) Ces résultats sont en contradiction avec ceux obtenus par CANELLAS et col. (1963) qui constatent, chez le Lapin et le Chien, une hypermotricité intestinale à la suite d'une administration de dextromoramide et qui attribuent à celui-ci des effets secondaires cholinergiques.

Tableau VI .
Action sur le transit intestinal (*).

Substance administrée par la voie intrapéri- tonéale	Dose mg/kg	Longueur moyenne de l'intestin (cm)	Pourcentage moyen de la longueur de l'intestin parcou- rue par le charbon	Probabilité par rapport aux témoins
Sérum physiologique (témoins)		$64 \pm 1,3$	$70 \pm 2,2$	
Dextromoramide	0,50	$64 \pm 1,3$	$40 \pm 4,2$	< 0,01
Atropine	1,03	$63 \pm 1,2$	$42 \pm 3,1$	< 0,01
(*) Expériences effectuées sur des groupes de 15 rats femelles.				

la concentration de $1,87 \times 10^{-6}$ de dextromoramide réduit de 50 % la contrac-
tion provoquée par le chlorure de baryum, activité bien supérieure à l'action
papavérinique du sulfate d'atropine, qui ne se manifeste que pour des concen-
trations de 400 à 500×10^{-6} .

Etant donné qu'une action spasmogène du bromure d'acétyl- β -
méthylcholine, de même intensité que celle provoquée par le chlorure de
baryum, est entravée par la même concentration de dextromoramide ($1,87 \times 10^{-6}$),
il n'est pas possible d'attribuer au dextromoramide une activité spasmo-
lytique atropinique in vitro.

Vis-à-vis de l'ulcère de contrainte (figure 9), le dextromo-
ramide manifeste une activité protectrice importante (pourcentage des ani-
maux protégés et indice moyen), à la dose de 0,50 mg/kg, dose qui, dans les
tests ci-dessus décrits, n'est ni analgésique, ni cataleptique, ni mydria-
tique, mais entrave le transit intestinal chez le Rat.

II. REACTIVITE DU DUODENUM ISOLE DE RATS SOUMIS AU JEUNE

=====

ASSOCIE OU NON A LA CONTRAINTE.

=====

Nous avons examiné la réactivité au bromure d'acétyl- β -méthylcholine et au chlorhydrate d'adrénaline du duodénum isolé provenant soit de rats normaux n'ayant subi aucun traitement (témoins), soit de rats ayant subi une contrainte de deux heures et demie précédée d'un jeûne de 24 heures, soit de rats soumis uniquement à un jeûne de 26 heures et demie.

Pour enregistrer les réponses du duodénum isolé, nous avons utilisé le même procédé que celui qui a servi à la détermination de l'activité spasmodique et que nous avons antérieurement décrit.

1. Réactivité à l'acétyl- β -méthylcholine.

a) Nous avons recherché les concentrations minimales de bromure d'acétyl- β -méthylcholine, qui provoquent une contraction appréciable du duodénum. Comme le montre le tracé IV, ces concentrations sont de 10 à $12,5 \times 10^{-9}$, aussi bien pour les animaux ayant subi un jeûne associé ou non à la contrainte que pour les animaux témoins.

b) Nous avons déterminé les réponses du duodénum à des concentrations croissantes de spasmogène (tableau VII). Aucune différence statistiquement valable n'est observée entre les préparations de duodénum provenant d'animaux normaux et d'animaux ayant subi soit uniquement le jeûne, soit le jeûne suivi de contrainte.

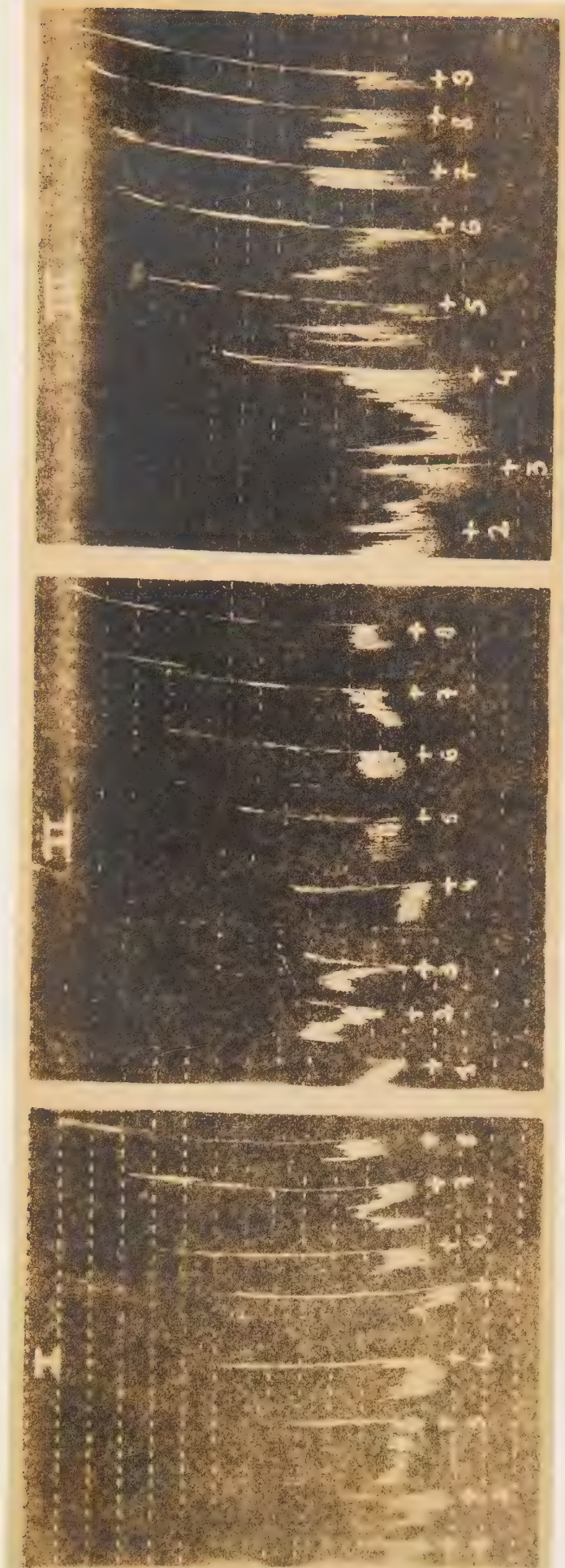
2. Réactivité à l'adrénaline.

a) Les concentrations de chlorhydrate d'adrénaline minimales actives sont les mêmes, $7,5$ à 10×10^{-9} , pour les rats témoins et les rats ayant été maintenus à jeun et soumis ensuite ou non à la contrainte (tracé V).

b) Les réponses du duodénum aux concentrations croissantes de chlorhydrate d'adrénaline sont résumées dans le tableau VIII. De ce tableau il ne ressort aucune différence significative entre la réactivité des animaux témoins et celle des animaux ayant subi un jeûne associé ou non à la contrainte.

L'ensemble des résultats décrits ci-dessus permet de conclure que les conditions expérimentales utilisées pour la production des ulcères, et notamment la contrainte des animaux pendant deux heures et demie précédée d'un jeûne de 24 heures, ne modifient pas la réactivité, in vitro, du duodénum vis-à-vis de l'acétyl- β -méthylcholine et de l'adrénaline.

Détermination, sur le duodénium isolé de Rat, de la concentration minimale efficace de bromure d'acétyl-β-méthylcholine.

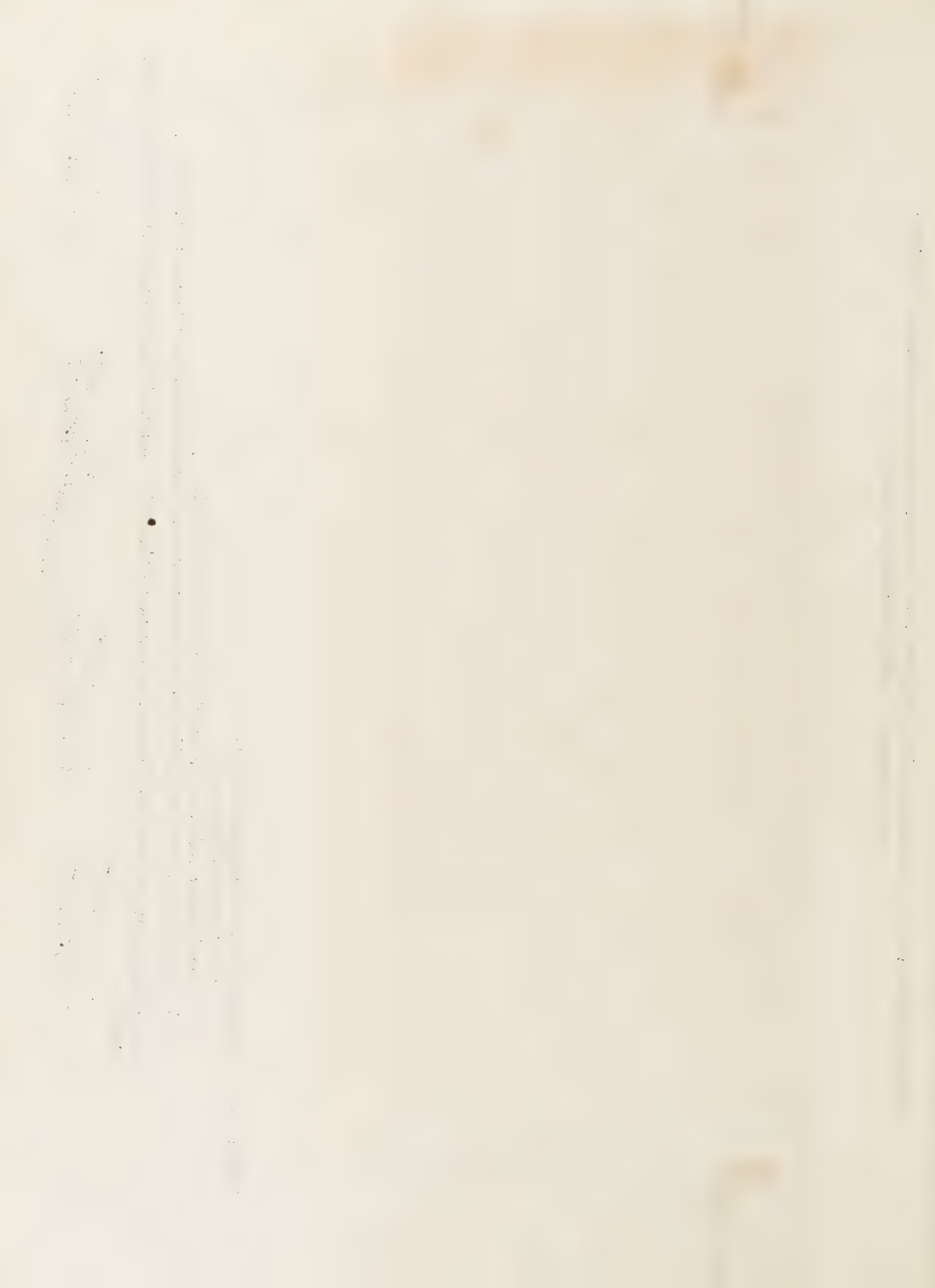


Tracé IV : Duodénium isolé provenant de :

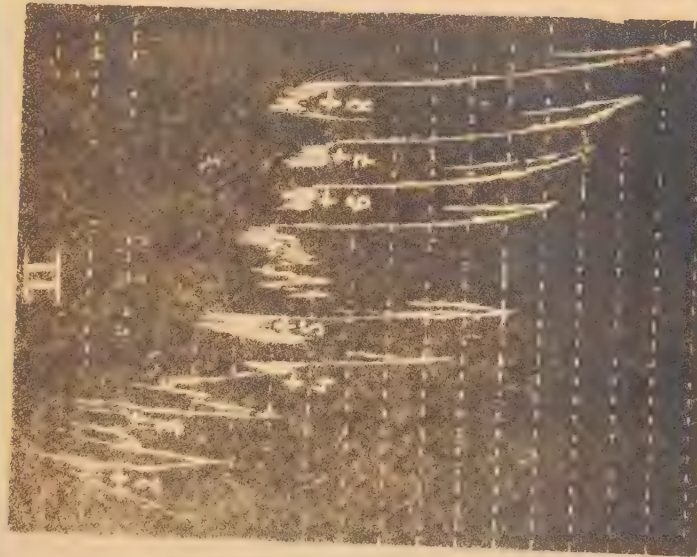
- I : rat normal (témoin).
- II : rat ayant subi un jeûne de 26 heures et domio ;
- III : rat ayant subi un jeûne de 24 heures et une contrainte de 2 heures et demie.

En + additions au bain de Tyrode de bromure d'acétyl -β-méthylcholine aux concentrations suivantes :

1 : 5	x 10 ⁻⁹		
2 : 7,5	x 10 ⁻⁹		
3 : 10	x 10 ⁻⁹	5 : 15	x 10 ⁻⁹
4 : 12,5	x 10 ⁻⁹	6 : 17,5	x 10 ⁻⁹
		7 : 20	x 10 ⁻⁹
		8 : 22,5	x 10 ⁻⁹
		9 : 25	x 10 ⁻⁹



Détermination, sur le duodénum isolé de Rat, de la concentration minimale efficace de chlorhydrate d'adrénaline.



Tracé. V - Duodénum isolé provenant de :
 I : rat normal (témoin) ;
 II : rat ayant subi un jeûne de 26 heures et demie;
 III : rat ayant subi un jeûne de 24 heures et une contrainte de 2 heures et demie

- En + additions au bain de Tyrode de chlorhydrate d'adrénaline aux concentrations suivantes:

1 : 5 x 10 ⁻⁹	3 : 10 x 10 ⁻⁹	5 : 15 x 10 ⁻⁹	7 : 20 x 10 ⁻⁹
2 : 7,5 x 10 ⁻⁹	4 : 12,5 x 10 ⁻⁹	6 : 17,5 x 10 ⁻⁹	8 : 22,5 x 10 ⁻⁹

Tableau VII.

Réactivité du duodénum isolé de Rat
à des concentrations croissantes de bromure d'acétyl- β méthylcholine.

Concentration $\times 10^{-9}$	Traitement (*) des rats	Réactivité du duodénum (réponse enregistrée, mesurée en cm).	Probabilité par rapport aux témoins
12,5	Témoins	$2,5 \pm 0,3$	
	Jeûne de 26 1/2 h.	$1,8 \pm 0,2$	$< 0,10$ $> 0,05$
	Jeûne de 24 h. + contrainte de 2 1/2 h	$2,2 \pm 0,5$	$> 0,10$
25,0	Témoins	$3,7 \pm 0,4$	
	Jeûne de 26 1/2 h.	$3,3 \pm 0,4$	$> 0,10$
	Jeûne de 24 h. + contrainte de 2 1/2 h.	$5,0 \pm 0,8$	$> 0,10$
37,5	Témoins	$5,4 \pm 0,8$	
	Jeûne de 26 1/2 h.	$4,3 \pm 0,6$	$> 0,10$
	Jeûne de 24 h. + contrainte de 2 1/2 h.	$5,2 \pm 0,8$	$> 0,10$
(*) Groupes de 10 rats σ^7 , d'un poids de 160 g environ.			

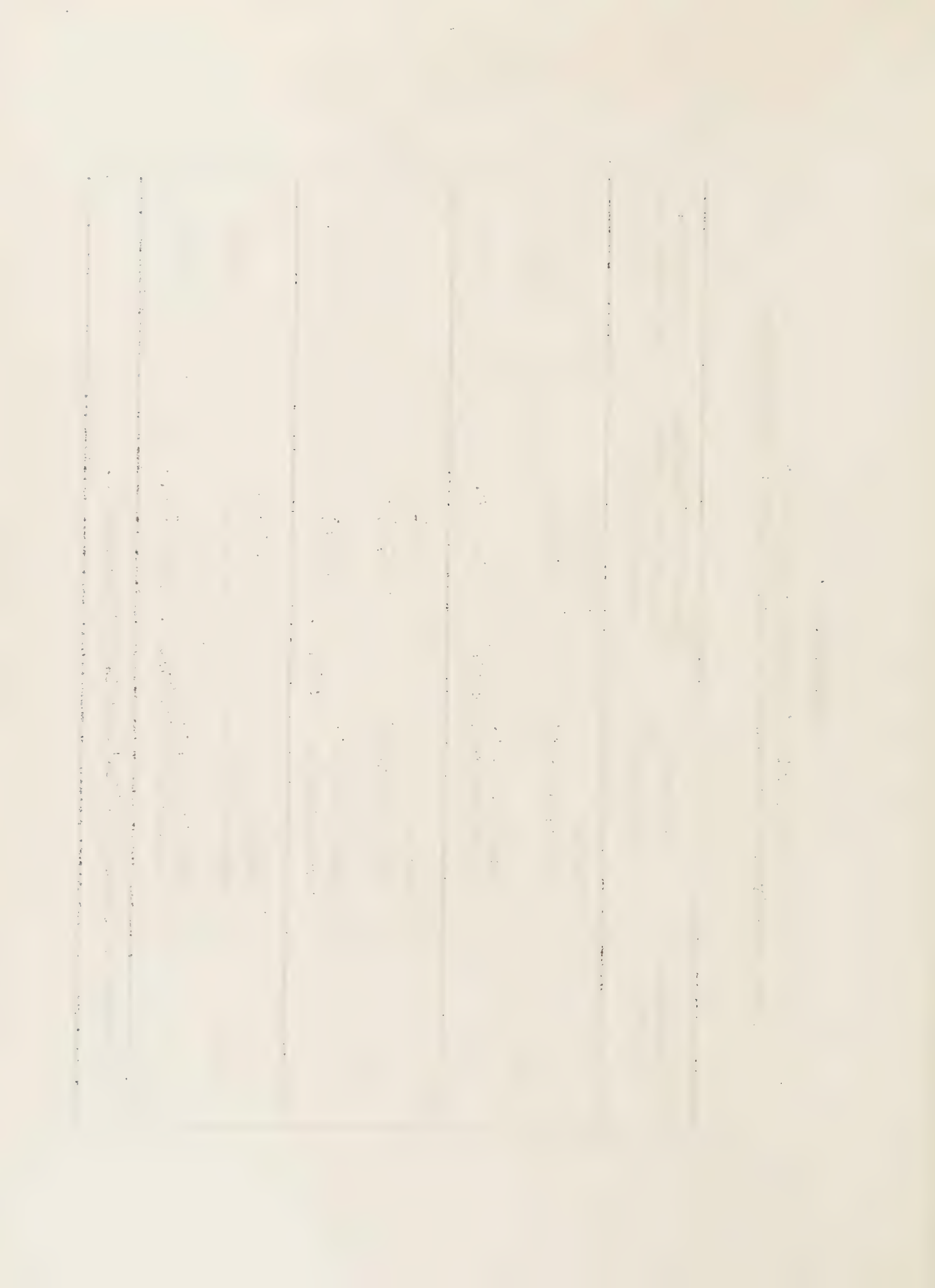
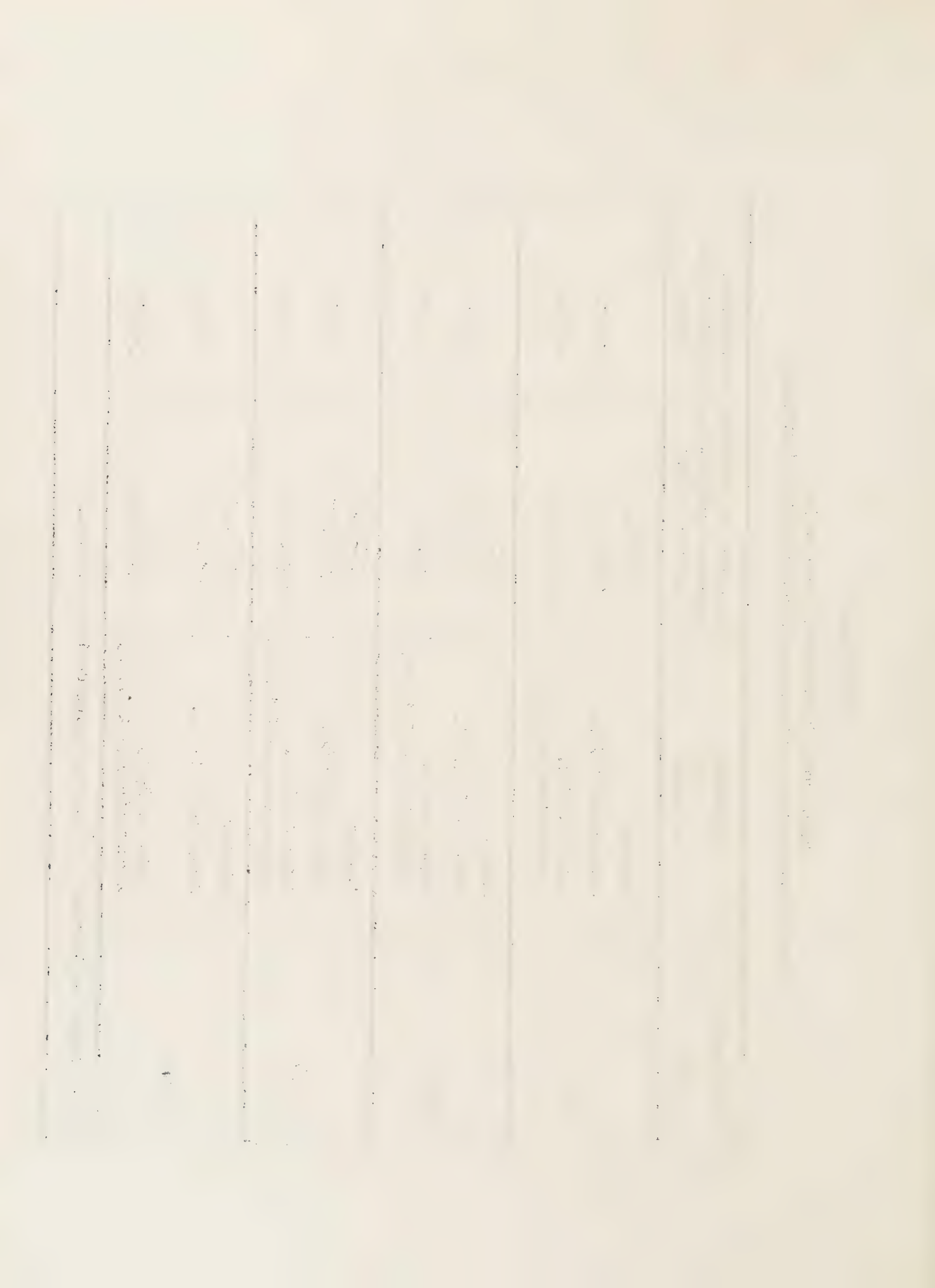


Tableau VII.

Réactivité du duodénum isolé de Rat
à des concentrations croissantes de chlorhydrate d'adrénaline.

Concentration $\times 10^{-9}$	Traitement (*) des rats	Réactivité du duodénum (réponse enregistrée, mesurée en cm).	Probabilité par rapport aux témoins
12,5	Témoins	$1,2 \pm 0,3$	
	Jeûne de 26 1/2 h.	$1,6 \pm 0,4$	$> 0,10$
	Jeûne de 24 h. + contrainte de 2 1/2 h.	$2,8 \pm 0,6$	$> 0,10$
25,0	Témoins	$2,7 \pm 0,5$	
	Jeûne de 26 1/2 h.	$3 \pm 0,6$	$> 0,10$
	Jeûne de 24 h. + contrainte de 2 1/2 h.	$4,3 \pm 0,7$	$> 0,10$
37,5	Témoins	$3,7 \pm 0,6$	
	Jeûne de 26 1/2 h.	$4,0 \pm 0,7$	$> 0,10$
	Jeûne de 24 h. + contrainte de 2 1/2 h.	$4,6 \pm 0,9$	$> 0,10$
50,0	Témoins	$3,5 \pm 0,4$	
	Jeûne de 26 1/2 h.	$5,1 \pm 0,9$	$> 0,10$
	Jeûne de 24 h. + contrainte de 2 1/2 h.	$4,6 \pm 1,4$	$> 0,10$
(*) Groupes de 10 rats  , d'un poids de 160 g environ.			



BILAN ET DISCUSSION.

Nous avons pratiqué toutes nos expériences en utilisant, chez le Rat Blanc, une contrainte de deux heures et demie, précédée d'un jeûne de 24 heures, qui nous a fourni des résultats suffisamment réguliers.

Les lésions ulcéreuses sont localisées à la portion glandulaire de l'estomac. Elles sont superficielles, comme l'a montré l'examen histologique ; les modifications de structure observées à leur niveau intéressent particulièrement la sous-muqueuse, la couche musculaire n'étant pas touchée. Elles sont accompagnées de phénomènes vasculaires locaux, se traduisant par une importante dilatation des capillaires. Le rôle de ce facteur vasculaire dans la genèse de l'ulcère, déjà évoqué par BONFILS et col. (1959), demande encore à être précisé.

D'autre part, nous n'avons jamais observé macroscopiquement d'ulcérations du duodénum. D'ailleurs, l'examen de la réactivité du duodénum isolé soit à un sympathomimétique (adrénaline), soit à un parasympathomimétique (acétyl- β -méthylcholine) n'a décelé aucune modification par rapport à la réactivité du duodénum de rats témoins.

Examinons en premier lieu l'influence préventive sur les ulcères d'un certain nombre de substances agissant dans le domaine du système nerveux autonome.

Que nous ayons fait appel au pentaméthonium, ganglioplégique, ou aux parasympatholytiques, dont l'action est plus périphérique, nous avons obtenu, en les administrant au début de la contrainte, une diminution impor-

tante de la fréquence des ulcères et de leur indice moyen que nous considérons comme une caractéristique de la sévérité de l'atteinte gastrique. Le pentaméthonium, porteur de deux fonctions ammonium quaternaire, ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Administré par la voie intrapéritonéale à la dose de 7,5 mg/kg, il exerce une action ganglioplégique durable vis-à-vis des effets d'un excito-ganglionnaire, l'iodure de phénoxycholine (LEVY Jeanne et MICHEL-BER, 1953), injecté par la voie intraveineuse. Les parasympatholytiques, sulfate d'atropine, bromure de benzilonium, dihexyvérine, J.L. 1344 protègent l'animal sous contrainte des lésions ulcéreuses, en fonction du degré de leur activité anticholinergique périphérique.

Par contre, la papavérine, spasmolytique dépourvu de propriétés atropiniques, n'exerce aucun effet ni sur la production des ulcères, ni sur le transit intestinal, même à la dose de 30 mg/kg, 50 % de la DL_{50} .

Quant aux sympatholytiques, le propranolol, qui agit sur les récepteurs β , n'exerce aucune influence sur la fréquence des ulcères, même à la dose de 25 mg/kg, qui représente 33 % de la DL_{50} chez le Rat par la voie intrapéritonéale. La dibénamine, dont l'action s'exerce sur les récepteurs α , n'agit que très partiellement sur les lésions ulcéreuses, à la dose de 20 mg/kg, dose qui, chez le Rat anesthésié, s'oppose à l'action hypertensive de l'adrénaline. Les propriétés sympatholytiques centrales de la dibénamine n'ont été ni démontrées, ni infirmées. Cependant, CHARPENTIER (1961) attribue à de faibles doses de dibénamine une action stimulante centrale après un choc électrique douloureux de la queue du Rat ; il suppose que cet effet est la conséquence d'une inhibition du système adrénergique qui entraîne un renforcement du système cholinergique. Il appuie son hypothèse sur l'analogie qui existe entre les effets de la dibénamine et ceux de l'ésérine, substance qui stimule le système cholinergique.

Si la dibénamine était douée de propriétés sympatholytiques centrales, il serait possible d'émettre l'hypothèse qu'un facteur adrénergique entre en jeu dans la production de l'ulcère de contrainte. Cependant, les effets stimulants qui ont été observés avec la dibénamine sont opposés aux effets centraux dépresseurs de la chlorpromazine, à laquelle certains auteurs attribuent des propriétés adréno-lytiques centrales (BRODIE et col., 1959).

Récapitulons brièvement les résultats acquis avec les substances exerçant électivement une action au niveau du système nerveux central.

Les hypnotiques, utilisés à des doses provoquant un sommeil expérimental qui s'étend sur toute la durée de la contrainte, manifestent, à des degrés divers, une action préventive vis-à-vis de l'ulcère de contrainte. Laissons de côté le cas de l'uréthane, qui est doué, en dehors de toute contrainte, d'activité ulcérogène. Tandis que l'hydrate de chloral est nettement moins efficace que les barbituriques, le plus actif parmi ceux-ci est le phénobarbital, qui confère aux animaux une protection presque totale à des doses n'entraînant pas de mortalité, contrairement aux autres hypnotiques utilisés. En outre, le phénobarbital ⁽¹⁾ diminue d'environ 40 % la fréquence des ulcères, à la dose de 60 mg/kg n'engendrant pas encore le sommeil expérimental.

Signalons que MAYNERT et LEVI (1964) ont constaté que le phénobarbital, comme le chlorpromazine (50 à 10 mg/kg), s'oppose chez le Chat à la mobilisation de la noradrénaline cérébrale provoquée par un choc électrique, appliqué à travers une grille, au niveau des pattes. Ces auteurs admettent que le phénobarbital bloque une voie de conduction du système adrénergique. Cette hypothèse mériterait une confirmation.

D'autre part, il faut opposer l'action protectrice de la chlorpromazine aux effets d'autres neuroleptiques non adrénolytiques, action ulcérogène de la réserpine, absence d'action des dérivés de la butyrophénone, halopéridol, tripéridol, benzpéridol, spiropéridol, même à des doses cataleptigènes.

Quant au méprobamate, tranquilisant, il n'exerce qu'une faible action protectrice, lorsqu'il est utilisé à la dose de 250 mg/kg. Le carbamate de méthylpentynol, même aux doses engendrant la somnolence, est sans effet.

Un analgésique, le dextromoramide, se présente comme le produit le plus actif parmi ceux que nous avons utilisés. Il diminue significativement la fréquence des ulcères et l'indice moyen, à la dose de 0,5 mg/kg

(1) Sur le duodénum isolé de Rat, le phénobarbital est dépourvu de propriétés spasmodiques atropiniques.

($1,3 \times 10^{-3}$ mM), tandis que le sulfate d'atropine présente la même activité à la dose de 1,25 mg/kg ($3,6 \times 10^{-3}$ mM). Bien que cette dose de dextromoramide ne provoque, chez le Rat, ni mydriase, ni analgésie (mesurée par la méthode de la plaque chauffante), elle ralentit le transit intestinal. Pouvons-nous admettre qu'elle manifeste déjà des propriétés anticholinergiques, propriétés que nous n'avons pas pu mettre en évidence, in vitro, sur le duodénum isolé de Rat.

Ce bilan nous permet d'énoncer quelques commentaires :

1° - Les anticholinergiques périphériques (sulfate d'atropine, bromure de benzilonium, dihexyvérine, J.L. 1344) et un ganglioplégique (pentaméthonium) exercent une action protectrice régulière vis-à-vis de l'ulcère de contrainte ; cette action préventive est également retrouvée pour le dextromoramide, analgésique, qui, d'après CHARPENTIER (1964) serait doué de propriétés anticholinergiques centrales.

2° - Parmi les neuroleptiques, la chlorpromazine est efficace, tandis que la réserpine est ulcérigène et que les dérivés de la butyrophénone n'influencent pas significativement la fréquence des ulcères. Cette opposition incite à impliquer dans l'action protectrice de la chlorpromazine les mécanismes, d'ailleurs non définis, qui entrent en jeu vis-à-vis des agressions (stress) ⁽¹⁾. Faut-il incriminer ses propriétés adrénolytiques centrales (BRODIE et col., 1959) et même périphériques (la chlorpromazine diminue l'hypertension adrénalinique chez le Chien) ?

3° - Le phénobarbital, comme les autres barbituriques utilisés, est efficace aux doses provoquant l'anesthésie ; il s'en distingue cependant, puisque contrairement à ceux-ci, il agit déjà à des doses qui, sédatives, ne déterminent pas le sommeil expérimental.

4° - A côté de la protection exercée, vis-à-vis de l'ulcère de contrainte, par un inhibiteur de la transmission ganglionnaire et par des anticholinergiques périphériques, il est vraisemblable qu'un facteur central intervienne dans l'action protectrice du dextromoramide, de la chlorpromazine et du phénobarbital.

(1) La traduction du mot "stress" est discutée par SERGENT (1957).

CONCLUSIONS .

1. Nous avons fixé les conditions expérimentales dans lesquelles une contrainte de deux heures et demie, précédée d'un jeûne de 24 heures, engendre régulièrement, chez 80 % des rats des lésions ulcéreuses au niveau de la muqueuse gastrique.

Nous avons défini un indice moyen, basé sur le nombre d'ulcères par animal. Cette caractéristique permet des calculs statistiques et rend compte de la sévérité de l'atteinte gastrique.

Les lésions ulcéreuses sont localisées uniquement à la portion glandulaire de l'estomac ; elles sont superficielles. En dehors des ulcérations, la muqueuse et la sous-muqueuse ont un aspect normal. Au niveau des ulcères sont observées des modifications de structure intéressant particulièrement la sous-muqueuse, ainsi qu'une importante dilatation des capillaires ; la couche musculaire n'est pas touchée.

Le duodénum n'est pas touché macroscopiquement et conserve, in vitro, une réactivité normale à deux effecteurs du système nerveux autonome (acétyl- β -méthylcholine, adrénaline).

2. Nous avons examiné l'activité préventive vis-à-vis de l'ulcère de contrainte du Rat de deux séries de substances douées de propriétés pharmacologiques électives s'exerçant soit au niveau périphérique, soit au niveau du système nerveux central.

Nous avons établi, soit par des données de la littérature, soit par des expériences personnelles, quelques-unes des propriétés spécifiques des substances utilisées, aux doses expérimentées sur les animaux sous contrainte.

3. Toutes les substances anticholinergiques périphériques examinées, sulfate d'atropine, bromure de benzilonium, dihexyvérine, J.L. 1344, se montrent efficaces, le degré d'intensité de leur action protectrice étant fonction de leur activité anticholinergique.

La dibénamine, sympatholytique agissant sur les récepteurs χ , révèle un faible degré de protection à dose élevée, alors que le propranolol, sympatholytique agissant sur les récepteurs β , est inefficace.

La papavérine, spasmolytique dépourvu de propriétés anticholinergiques, n'influence pas la production des ulcères.

4. Le pentaméthonium, ganglioplégique, manifeste une activité préventive.

5. Parmi les substances agissant au niveau du système nerveux central, un analgésique, le dextromoramide, un neuroleptique, la chlorpromazine et un hypnotique, le phénobarbital, se montrent efficaces dans la prévention des ulcères de contrainte.

Nous supposons que le dextromoramide est doué de propriétés anticholinergiques centrales.

Nous opposons l'efficacité de la chlorpromazine à l'action ulcérogène de la réserpine et à l'inefficacité des dérivés de la butyrophénone.

Nous soulignons le pouvoir protecteur du phénobarbital, efficace à des doses n'engendrant pas le sommeil expérimental, alors que les autres barbituriques, butobarbital, mébubarbital, tétrabarbital, ainsi que l'hydrate de chloral n'exercent une action préventive qu'aux doses engendrant l'anesthésie.

6. A partir des résultats obtenus, nous émettons les hypothèses suivantes :

1° - les substances protectrices peuvent agir soit au niveau périphérique, soit au niveau du ganglion, soit au niveau du système nerveux central ;

2° - à côté d'un facteur cholinergique dominant, combattu par les parasympatholytiques, les ganglioplégiques et peut-être le dextromoramide, un facteur adrénérgique ne peut pas être exclu dans la production des ulcères de contrainte.

Vu, le Président de Thèse :
Pr LECHAT.

Vu, le Doyen de la Faculté :
Pr BROUET.

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE .

ANICHKOV, S.V. et ZAVODSKAYA, I.S. -

Action of neurotropic drugs on reflex gastric wall dystrophy.
Med. exp., 1963, 8, 296-306.

BEL, A., LEJEUNE, E. et GIRARD, M. -

Majeptil et ulcère expérimental.
J. Med. Lyon 1963, 24, 519-543.

BOISSIER, J.R. -

Neuroleptiques et catatonie expérimentale.
Thérapie, 1960, 15, 73-76.

BOISSIER, J.R. et SIMON, P. -

Un test simple pour l'étude quantitative de la catatonie provoquée chez le Rat par les neuroleptiques. Application à l'étude des anticatatoniques.
Thérapie, 1963, 18, 1257-1277.

BOISSIER, J.R., SIMON, P. et VIARS, P. -

Aspects expérimentaux de la neuroleptanalgésie. III. Etude de l'association dextromoramide - chlorprothixène chez le Rat.
Thérapie, 1965, 20, 1015-1025.

BONFILS, S., LIEFOOGHE, G., ROSSI, G. et LAMBLING, A. -

L'ulcère de contrainte du Rat blanc. Modifications de la fréquence lésionnelle par différents procédés opératoires et pharmacologiques.
C.R. Soc. Biol., Paris, 1957, 151, 1149-1150.

BONFILS, S., RICHIR, Cl., POTET, F., LIEFOOGHE, G. et LAMBLING, A. -

Ulcère expérimental de contrainte du Rat blanc. II. Anatomopathologie des lésions gastriques et de différentes lésions viscérales.
Rev. franç. Etudes clin. et biol., 1959, 4, 888-894.

BONFILS, S., ROSSI, G., LEIFOOGHE, G. et LAMBLING, A. -

"Ulcère" expérimental de contrainte du Rat blanc. I. Méthodes.
Fréquence des lésions. Modifications par certains procédés techniques et pharmacodynamiques.
Rev. franç. Etudes clin. et biol., 1959, 4, 146-150.

BONFILS, S., DUBRASQUET, M. et LAMBLING, A. -

Les utilisations de la technique de l'ulcère de contrainte du Rat blanc comme test pharmacodynamique.
Thérapie, 1960, 15, 1096-1110.

BONFILS, S., LIEFOOGHE, G., GELLE, X., DUBRASQUET, M. et LAMBLING, A. -

"Ulcère" expérimental de contrainte du Rat blanc. III. Mise en évidence et analyse du rôle de certains facteurs psychologiques.
Rev. franç. Etudes clin. et biol., 1960, 5, 571-581.

BONFILS, S., DUBRASQUET, M., LAMBLING, A. et MICHEL, A. -

Dérivés de la phénothiazine et de l'iminodibenzyle : relation dose - efficacité vis-à-vis de l'ulcère expérimental de contrainte.
Thérapie, 1963, 18, 373-389.

BRODIE, B.B., SPECTOR, S. et SHORE, P. -

Interaction of drugs with norepinephrine in the brain.
Pharmacol. Rev., 1959, 11, 548-563.

BRODIE, D.A. et HANSON, H.M. -

A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique.
Gastroenterol. 1960, 38, 353-360.

BRODIE, D.A., MARSHALL, R.W. et MORENO, O. M.-

The effect of ulcerogenic drugs on gastric acidity in the rat with chronic fistula.
Gastroenterol., 1962, 43, 675-679.

BRODIE, D.A., MARSHALL, R.W. et MORENO, O.M. -

Effect of restraint on gastric acidity in the rat.
Am. J. Physiol., 1962, 202, 812-814.

BRODIE, D.A. et VALITSKI, L.S. -

Production of gastric hemorrhage in rats by multiple stresses.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1963, 113, 998-1001.

BUCHÉL, L. et STURTZ-MOURY, J. -

Prolongation et renforcement de la narcose sous l'influence d'esters-amines et de leurs iodométhylates dérivés de l'acide 1-bicyclohexyl-1-carboxylique.
Anesth., Analg., Réanim., 1957, 14, 921-941.

BUCHÉL, L. et GALLAIRE, D. -

Réduction de la durée de la contrainte pour la production d'ulcères expérimentaux chez le Rat. Application à l'étude de substances protectrices.

C.R. Soc. Biol., Paris, 1963, 157, 1225-1228.

BUCHÉL, L. et GALLAIRE, D. -

Contribution à l'étude de la prévention de l'ulcère de contrainte, chez le Rat, par quelques dépresseurs centraux.

C.R. Soc. Biol., Paris, 1964, 158, 1853-1857.

BUCHÉL, L. et LEVY, Jeanne -

Propriétés anticholinergiques de l'ester benzylique du bromure de N. diéthyl-1-1-hydroxypyrrolidinium-3 (bromure de benzilonium).

Thérapie, 1964, 12, 673-687.

BUCHÉL, L. et GALLAIRE, D. -

De l'influence de quelques dérivés de la butyrophénone sur la production d'ulcères gastriques chez le Rat blanc soumis ou non à la contrainte.

C.R. Soc. Biol., Paris, 1965, 159, 1901-1904.

CANELLAS, J., LE BARS, H., ROQUEBERT, J. et SABATHIE, M. -

Au sujet des effets cholinergiques du dextromoramide.

Bull. Soc. Pharm., Bordeaux, 1963, 102, 105-110.

CHARPENTIER, J. -

Variations des réponses à la douleur des rats traités par différentes substances de type adrénergique et cholinergique.

C.R. Soc. Biol., Paris, 1961, 155, 1490-1494.

CHARPENTIER, J. -

Recherche sur le mécanisme d'action de certains analgésiques centraux (Morphine, Péthidine et Dextromoramide).

Psycho-pharmacol., 1964, 2, 182-197.

COURVOISIER, S., DUCROT, R., FOURNEL, J. et JULOU, L. -

Propriétés pharmacodynamiques générales de la prochlorpromazine (6140 R.P.).

C.R. Soc. Biol., Paris, 1957, 151, 1144-1148.

DECOURT, Ph. -

Etude et documents. Vol. I. Phénomènes de Reilly et syndrome général d'adaptation de Selye.

Ed. internat. Hesperis, Tanger, 1951, 135 p.

DESMAREZ, J.J. et DOMB, A. -

Production d'ulcères gastriques par électrisation intermittente chez le Rat.

J. Physiol., 1960, 52, 253.

DJAHANGUIRI, B., HAOT, J. et RICHELLE, M. -

Action d'un traitement à la réserpine sur l'ulcère de contrainte chez le Rat.

Arch. int. Pharmacodyn., 1965, 153, 300-307.

FAVERGE, J.M. -

Méthodes statistiques en psychologie appliquée. 1954, 88-91.
Edt. Presse Univ., Paris.

FONTAN, M., HOUCKE, E. et DEREGNIAUX, P. -

Effets d'amines dérivées de la phénothiazine sur l'ulcère de contrainte du Rat blanc.

Lille Médical, 1959, 4, 647-655.

GRANDJEAN -

A propos des "Ulcères de Shay" ; mode de cotation.

Revue Med. Suisse Romande 1948, 68, 442-446.

GUYONNEAU, M. -

Rapport entre constitution chimique et actions pharmacologiques.

Encombrement de la fonction ester dans des esters-amines.

Med. exp., 1962, 6, 245-248.

HANSON, H.M. et BRODIE, D.A. -

Use of restrained rat technique for study of the anti-ulcer effect of drugs.

J. Appl. Physiol., 1960, 15, 291-294.

HAOT, J., DJAHANGUIRI, B. et RICHELLE, M. -

Action protectrice du chlordiazépoxyde sur l'ulcère de contrainte chez le Rat.

Arch. int. Pharmacodyn., 1964, 148, 3-4.

JACOB, J. et BLOZOVSKI, M. -

Actions de divers analgésiques sur le comportement de souris exposées à un stimulus thermoalgésique. I. Technique rapide de sélection et de caractérisation.

Arch. int. Pharmacodyn., 1959, 122, 297-300.

JANSSEN, P.A.J. -

Vergleichende pharmakologische Daten über 6 neue basische 4'-Fluoro-butyrophenon-Derivate : Haloperidol, Haloanison, Triperidol, Methylperirid, Haloperidid und Dipiperon.

Arzneim. Forsh., 1961, 11, 819-824, 932-938.

JANSSEN, P.A.J. -

The relation ship between chemical structure and CNS - depressant activity of basic ketones related to haloperidol.

Biochem. Pharmacol., 1961, 8, 144-148.

JANSSEN, P.A.J. et JAGENEAU, A.H. -

A new series of potent analgesics : dextro 2 : 2-diphenyl-3-methyl-4-morpholine-butyryl pyrrolidine and related amides.
Part. I. Chemical structure and pharmacological activity.
J. Pharm. Pharmacol., 1957, 9, 381-400.

JANSSEN, P.A.J., VAN DE WESTERING, C., JAGENEAU, A.H.M., DEMOEN, P.J.A., HERMANS, B.K.F., VAN DAELE, G.H.P., SCHELLEKENS, K.H.L., VAN DER EYCKEN, C.A.M. et NIEMEGEERS, C.J.E. -

Chemistry and pharmacology of CNS depressants related to 4-(4(hydroxy-4-phenylpiperidino),butyrophenone. Part. I. Synthesis and screening data in mice.
J. Med. Pharm. Chem., 1959, 1, 281-292.

JANSSEN, P.A.J., NIEMEGEERS, C.J.E. et SCHELLEKENS, K.H.L. -

Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (Major tranquillizers), from animal data ?
Arzneim. Forsch., 1965, 15, 104-117.

LA BARRE, J. et DESMAREZ, J.J. -

A propos des phénomènes hypersécrétoires et des manifestations ulcéreuses gastriques apparaissant chez le Rat traité par la réserpine.
C.R. Soc. Biol., Paris, 1957, 151, 1451-1452.

LAMBERT, R. -

Ulcères gastriques provoqués par la réserpine chez le Rat : leur double localisation.
C.R. Soc. Biol., Paris, 1962, 156, 81-87.

LEVIS, S. et BEERSAERTS, J. -

Etude de l'activité de la chlorbenzoxamine dans quelques types d'ulcères expérimentaux.
Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 126, 359-364.

LEVY, Jeanne et MICHEL-BER, E. -

Mécanisme de l'action de divers excito-ganglionnaires sur l'intestin isolé de Rongeurs.
J. Physiol., Paris, 1953, 45, 687-722.

LEVY, Jeanne et SIOU, G. -

Etude de l'antagonisme spasmogènes - spasmolytiques sur l'intestin isolé (duodénum de rat, ileum de cobaye). Considérations sur le mode d'action de ces deux groupes de substances.
J. Physiol., 1954, 46, 601-617.

MACHT, D.I. et BARBA-GOSE, J. -

Two new methods for pharmacological comparison of insoluble purgatives.
J. Amer. Pharm. Assoc., 1931, 20, 558-564.

MARAZZI-UBERTI, E. et TURBA, C. -

The experimental gastric ulcer from histamine in guinea-pigs.
II. Methodology for biologically controlling the anti-ulcer
activity of drugs.
Med. exp., 1961, 5, 9-14.

MAYNERT, E.W. et LEVI, R. -

Stress induced release of brain norepinephrine and its inhibition
by drugs.
J. Pharmacol. exp. Therap., 1964, 143, 90-95.

MERCIER, J., GAVEND, M.R. et DESSAIGNE, S. -

Contribution à l'étude du mode d'action d'une association anti-
spasmodique, anti-ulcéreuse.
Thérapie, 1964, 19, 743-765.

MULLER, W.A. et BRAUN, J. -

Die verschiedenen Formen des experimentellen Ulcus ventriculi
bei der Ratte und seine medikamentöse Beeinflussung.
Arzneim. Forsch., 1964, 14, 205-207.

PERES, G., CROUZOU LONG, G., DUMAS, J. et PIOLAT, J. -

Recherches sur les effets de la contrainte chez le Rat.
Arch. Sc. Physiol., 1965, 19, 295-320.

RENAUD, S. -

Improved restraint-technique for producing stress and cardiac
necrosis in rats.
J. Appl. Physiol., 1959, 14, 868-875.

ROBERT, A. et NEZAMIS, J.E. -

Ulcerogenic properties of steroids.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1958, 99, 443-447.

ROBERT, A. et NEZAMIS, J.E. -

Prevention of steroid-induced ulcers with an anticholinergic
drug.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1959, 100, 596-597.

ROSSI, G., BONFILS, S., LIEFOOGHE, G. et LAMBLING, A. -

Technique nouvelle pour produire des ulcérations gastriques
chez le Rat blanc : ulcère de contrainte.
C.R. Soc. Biol., Paris, 1956, 150, 2124-2126.

SAWREY, W.L. et WEISZ, J.D. -

Experimental method of producing gastric ulcers.
J. Comp. Physiol. Psychol., U.S.A., 1956, 49, 269-270.

SAWREY, W.L. et SAWREY, J.M. -

Ulcer production with reserpine and conflict.
J. Comp. Physiol. Psychol., U.S.A., 1964, 57, 307-309.

SERGEANT, E. -

Une question de terminologie : comment traduire "stress" ?
Alger, 1957, 17 p.

SELYE, H. -

A syndrome produced by divers nocuous agents.
Nature, 1936, 138, 32.

SELYE, H. -

Studies on adaptation.
Endocrinol., 1937, 21, 169-188.

SELYE, H. -

The physiology and pathology of exposure to stress. A treatise based on the concepts of the general-adaptation-syndrome and the diseases of adaptation.
Acta, Inc., edit., Montreal, 1950, 822 p.

SHAY, H., KOMAROV, S.A., FELS, S.S., MERANZE, D., GRUENSTEIN, M. et SIPIET, H. -

A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat.
Gastroenterol., 1945, 5, 43-61.

SIMLER, M., SCHWARTZ, J. et SCHMID, F. -

Effet du chlorhydrate de morphine sur la prévention de l'ulcère de contrainte chez le Rat.
C.R. Soc. Biol., Paris, 1962, 156, 495-497.

SIMLER, M. et SCHWARTZ, J. -

Sur les effets de la lobectomie et des infiltrations procainiques frontales sur l'ulcère de contrainte du Rat.
C.R. Soc. Biol., Paris, 1963, 157, 387-391.

SINES, J.O. -

Selective breeding for development of stomach lesions following stress in the rat.
J. Comp. Physiol. Psychol., 1959, 52, 615-622.

TAKAGI, K., KASUYA, Y. et WATANABE, K. -

Studies on the drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcer in rat. Chem. Pharm.
Bull. Jap., 1964, 12, 465-472.

WOOLFE, G. et Mac DONALD, A.D. -

Evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol).

J. Pharmacol. exp. Therap., 1944, 80, 300-307.

ZAVODSKAYA, I.S. et KHODZHAEV, B.R. -

Mécanisme de la formation des ulcères de l'estomac par la réserpine.

Bjull. eksper. Biol. Med. S.S.S.R., 1964, 57, 78-80, d'après Bull. signal., 1964, 25, 717.

